

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 1 ml koncentrato flakone yra 20 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato flakone yra 0,5 ml bevandenio etanolio (395 mg).

Kiekviename 1 ml yra 520 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

- Operuotino krūties vėžio, metastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
- Operuotino krūties vėžio, nemetastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.

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

Anksčiau citotoksinais preparatais negydyto lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio monoterapija DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija antraciklinais arba alkilinančiais preparatais, buvo neveiksminga.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su trastuzumabu, jei nustatyta per didelė naviko HER 2 ekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su kapecitabinu, tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinas, buvo neveiksminga.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu ankstesnė chemoterapija buvo neveiksminga.

Anksčiau chemoterapiniais preparatais negydyto neoperuotino lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina.

Prostatos vėžys

Kastracijai atspaus metastazavusio prostatos vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su prednizonu ar prednizolonu.

DOCETAXEL KABI vartojamas kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT), kartu su prednizonu ar prednizolonu arba be jų, metastazavusiam hormonams jautriam prostatos vėžiui gydyti.

Skrandžio adenokarcinoma

Metastazavusios skrandžio adenokarcinomos, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, jei metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Galvos ir kaklo vėžys

Lokaliam progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos pradinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Docetakseliu galima gydyti tik specializuotuose skyriuose, skirtuose gydyti citotoksine chemoterapija. Preparato galima infuzuoti tik prižiūrint kvalifikuotam priešvėžinės chemoterapijos gydytojui specialistui (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas

Gydant krūties vėžį, nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, skrandžio ar galvos ir kaklo vėžį, galima taikyti 3 parų premedikaciją geriamaisiais kortikosteroidų preparatais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t. y. po 8 mg 2 kartus per parą), išskyrus atvejus, kai yra kontraindikacijų. Premedikaciją reikia pradėti likus parai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį, rekomenduojama premedikacija deksametazonu, kurio 8 mg dozę reikia gerti likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Gydant hormonams jautrų prostatos vėžį, premedikacijai rekomenduojama skirti 8 mg geriamojo deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos, nepriklausomai nuo to, ar kartu vartojamas prednizonas ar prednizolonas (žr. 4.4 skyrių).

Hematotoksinio poveikio pavojui sumažinti profilaktiškai galima vartoti granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF).

Docetakselio į veną infuzuojama kas tris savaites. Infuzijos trukmė – 1 valanda.

Krūties vėžys

Adjuvantiniam operuotino krūties vėžio, apmėmusio limfmazgius, gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji kas 3 savaitės infuzuojama į veną, praėjus 1 val. po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių pavartojimo. Iš viso taikomi 6 tokie gydymo ciklai (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Lokalaus progresavusio arba metastazinio krūties vėžio monoterapijai rekomenduojama docetakselio dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus. Pirmajai terapijai 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė reikia derinti su 50 mg/m² kūno paviršiaus dokсорubicino doze.

Gydant docetakselio ir trastuzumabo deriniu, rekomenduojama 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė infuzuoti kas 3 savaitės, reikiamą trastuzumabo dozę – kas savaitę. Pagrindžiamojo docetakselio tyrimo metu docetakselio buvo pradėta infuzuoti kitą dieną po pirmos trastuzumabo dozės infuzijos. Kitos docetakselio dozės buvo infuzuojamos tuoj pat po trastuzumabo infuzijos, jeigu suleista trastuzumabo dozė buvo toleruojama gerai. Kaip trastuzumabą dozuoti ir vartoti, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Gydant docetakselio ir kapecitabino deriniu, rekomenduojama kas 3 savaitės infuzuoti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė, o kapecitabino skirti gerti po 1250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą (30 min. laikotarpiai po valgio) 2 savaites, po kurių daroma savaitės pertrauka. Kaip apskaičiuoti kapecitabino dozė, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nurodyta kapecitabino preparato charakteristikų santraukoje.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientams, kuriems dėl nesmulkialąstelinio plaučių vėžio chemoterapija taikyta nebuvo, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus, o tuoj pat po jos reikia per 30 – 60 min. sulašinti 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė. Pacientams, kuriems ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo platinos preparatas, buvo neveiksminga, rekomenduojama taikyti monoterapiją 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. 5 mg prednizono arba prednizolono dozė reikia gerti 2 kartus per parą nepertraukiamai (žr. 5.1 skyrių).

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m² kas 3 savaites, iš viso skiriami 6 ciklai. Taip pat gali būti skiriama po 5 mg geriamojo prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą be pertraukų.

Skrandžio adenokarcinoma

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama 1 valandos laikotarpiu, o po to per 1 – 3 val. sulašinama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė (abu vaistinius preparatus reikia lašinti tik pirmąją gydymo ciklo parą). Cisplatinos infuziją baigus, reikia per 24 val. nepertraukiamai infuzuoti po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Tokį gydymo ciklą reikia kartoti kas 3 savaitės. Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais bei tinkama hidracija, kadangi infuzuojama cisplatinos. Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais preparatais ir tinkama hidracija (prieš ir po cisplatinos infuzijos). Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti galima taikyti profilaktinį gydymą G-CSF. Tyrimų TAX 323 ir TAX 324 metu visiems docetakseliu gydomiems pacientams buvo taikytas profilaktinis gydymas antibiotikais.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323). Pradžioje neoperuotinos lokaliai progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą. Po jos pirmą gydymo ciklo parą į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos penkias paras iš eilės nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 4 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti spindulinę terapiją.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324). Įvadiniam lokalios progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui (jeigu rezekcija techniškai yra neįmanoma, išgydymo chirurginiu būdu tikimybė yra maža arba jeigu siekiama išsaugoti organą) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą pirmą gydymo ciklo parą. Po jos per 30 min. – 3 val. infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po to nuo pirmos iki ketvirtos gydymo ciklo paros nepertraukiamai infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 3 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti chemo- ir spindulinę terapiją.

Apie cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozės keitimą informacijos pateikta šių preparatų charakteristikų santraukose.

Dozės keitimas gydymo laikotarpiu

Bendrosios pastabos

Docetakselio galima infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius yra ≥ 1500 ląstelių/mm³. Jei pacientui gydymo docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę yra < 500 ląstelių/mm³, atsirado sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, reikia mažinti docetakselio dozę: 100 mg/m² kūno paviršiaus dozę mažinti iki 75 mg/m² kūno paviršiaus, 75 mg/m² kūno paviršiaus dozę – iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Jei minėtas reakcijos atsiranda ir nuo 60 mg/m² kūno paviršiaus dozės, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Adjuvantinis krūties vėžio gydymas

Pacientėms, kurioms krūties vėžiui gydyti taikoma adjuvantinė terapija docetakseliu, doksorubicinu ir ciklofosfamidu (TAC), reikia aptarti pirminę profilaktiką G-CSP.

Pacientėms, kurioms pasireiškė febrilinė neutropenija ir (arba) dėl neutropenijos atsirado infekcinė liga, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu reikia docetakselio dozę mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus (žr.4.4 ir 4.8 skyrius). Jeigu pasireiškia 3-ojo arba 4-ojo laipsnio stomatitas, docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus.

Derinys su cisplatina

Pacientams, kurie pradėdami gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozės ir cisplatinos deriniu ir kuriems ankstesnio gydymo ciklo metu mažiausias trombocitų skaičius buvo < 25000 ląstelių/mm³ arba kuriems pasireiškė febrilinė neutropenija ar sunkus toksinis poveikis ne kraujos sistemai, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu docetakselio dozę reikia mažinti iki 65 mg/m² kūno paviršiaus. Kaip keisti cisplatinos dozę, nurodyta cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su kapecitabinu

- Kaip keisti kapecitabino dozę, nurodyta kapecitabino preparato charakteristikų santraukoje.
- Pacientams, kuriems pirmą kartą atsiranda 2-ojo laipsnio toksinis poveikis, išliekantis iki kito gydymo docetakselio ir kapecitabino deriniu ciklo pradžios, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti visa (100%) įprastine docetakselio dozė.
- Pacientams, kuriems bet kuriuo gydymo ciklo laikotarpiu antrą kartą pasireiškė 2-ojo laipsnio toksinis poveikis arba pirmą kartą atsirado 3-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti 55 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė.
- Jeigu ir po to vėl pasireiškia minėtas toksinis poveikis arba atsiranda bet koks 4-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą docetakseliu reikia nutraukti.

Kaip keisti trastuzumabo dozę, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su cisplatina ir 5-fluorouracilu

Jeigu nepaisant G-CSF vartojimo pasireiškia febrilinės neutropenijos epizodas, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki

60 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu ir po to atsiranda komplikotos neutropenijos epizodų, 60 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 45 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu atsiranda 4-ojo laipsnio trombocitopenija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Kitų gydymo docetakseliu ciklų negalima taikyti tol, kol neutrofilų skaičius netaps > 1500 ląstelių/mm³, trombocitų – > 100000 ląstelių/mm³. Jeigu minėtas toksinis poveikis išsilaiko, gydymą docetakseliu reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamas dozės keitimas dėl toksinio poveikio pacientams, gydomiems docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo (5-FU) deriniu.

Toksinis poveikis	Dozės keitimas
3-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti docetakselio ir 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: nutraukti gydymą.
3-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevertoti. Trečias epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevertoti. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%.

Kaip keisti cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozę, nurodyta šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

Pagrindžiamojo tyrimo metu docetakseliu gydant neoperuotinę lokalią progresavusią kaklo ir galvos karcinomą (angl. *squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN*) pacientams, kuriems pasireiškė komplikauta neutropenija (įskaitant ilgalaikę neutropeniją, febrilinę neutropeniją ar infekciją), šios komplikacijos profilaktikai visų tolesnių gydymo ciklų metu buvo rekomenduota vartoti G-CSF (pvz., 6-15 gydymo ciklo parą).

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atsižvelgiant į docetakselio farmakokinetikos duomenis, gautus gydymo vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze metu, pacientams, kuriems transaminazės (AST arba/ir ALT) kiekis yra daugiau negu 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną normos reikšmę (DLNR) (angl. *Upper limit of the normal range, ULN*) ar šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių bilirubino kiekis kraujo serume didesnis už DLNR ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau negu 3,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 6 kartus didesnis už DLNR, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti galimybės nėra, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR ir bilirubino kiekis daugiau negu vieną kartą didesnis už DLNR, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, duomenų nėra.

Vaikų populiacija

DOCETAXEL KABI saugumas ir efektyvumas, gydant 1 mėnesio ir jaunesnius, kaip 18 metų vaikus, sergančius nosies ir ryklės karcinoma, nenustatytas.

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

Senyvi pacientai

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

Docetakselį derinant su kapecitabinu, 60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinę kapecitabino dozę mažinti ir vartoti 75% įprastos (žr. kapecitabino charakteristikų santrauką).

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas docetakseliui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Jei iki gydymo neutrofilų skaičius < 1500 ląstelių/mm³.
- Sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Gydant docetakselio deriniu su kitais vaistiniais preparatais, taikomos ir pastarųjų vartojimui nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant krūties vėžį arba nesmulkiaštelinį plaučių vėžį, skysčių susilaikymo dažnį ir sunkumą bei padidėjusio jautrumo reakcijų sunkumą gali sumažinti trijų parų premedikacija geriamaisiais kortikosteroidais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t.y. po 8 mg 2 kartus per parą), kurių reikia pradėti gerti, jeigu nėra kontraindikacijų, likus parai iki docetakselio infuzijos. Gydant prostatos vėžį, premedikacijai reikia vartoti po 8 mg deksametazono, likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.2 skyrių).

Kraujo pokyčiai

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija yra neutropenija. Daugiausiai neutrofilų kiekis sumažėja praėjus vidutiniškai 7 paroms po vaistinio preparato infuzijos, tačiau jeigu iki tol buvo taikytas stiprus gydymas, šis intervalas gali būti trumpesnis. Visiems docetakseliu gydomiems pacientams reikia dažnai matuoti visų kraujo ląstelių kiekį. Kitą docetakselio dozę galima infuzuoti tik tada, kai neutrofilų skaičius tampa ≥ 1500 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių).

Jei gydymo docetakseliu metu pasireiškia sunki neutropenija (7 paras arba ilgiau neutrofilų skaičius išlieka < 500 ląstelių/mm³), tolesniems gydymo ciklams rekomenduojama mažinti dozę arba imtis tinkamų simptominių gydymo priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomiems pacientams, kuriems buvo taikytas profilaktinis gydymas G-CSF, febrilinės neutropenijos ir su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo mažesnis. Minėtu deriniu gydomiems pacientams reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF, kad sumažėtų komplikotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) rizika. TCF deriniu gydomus pacientus reikia atidžiai ir nuolat stebėti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Jei pacientams, vartojantiems docetakselį kartu su dokсорubucinu ir ciklofosamidu (TAC), gydymo pradžioje buvo skiriamas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija ir/ar su neutropenija susijusios infekcijos pasireiškėdavo rečiau. Kad sumažėtų komplikuotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams, kurios gydamos 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).

Virškinimo trakto reakcijos

Atsargiai gydyti rekomenduojama pacientus, kuriems yra neutropenija, ypač atsižvelgiant į virškinimo trakto komplikacijų pasireiškimo riziką. Nors dauguma atvejų atsirado gydymo schemos, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra docetakselis, pirmojo ar antrojo ciklo metu, enterokolitas gali pasireikšti bet kuriuo metu ir gali sukelti mirtį jau pirmąją pasireiškimo dieną. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia ankstyvųjų virškinimo trakto sunkaus toksinio poveikio požymių (žr. 4.2 skyrių, 4.4 skyriaus poskyrį „Hematologinės reakcijos“ ir 4.8 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, ypač pirmosios ir antrosios infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuzuoti, padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų, pvz., veido ir kaklo paraudimas ar lokalizuota odos reakcija, gydymo nutraukti nereikia. Tačiau pasireiškus sunkioms reakcijoms, pvz., sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba generalizuotas išbėrimas (eritema), docetakselio infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir pradėti pacientą tinkamai gydyti. Pacientus, kuriems pasireiškė sunki padidėjusio jautrumo reakcija, gydymo docitakseliu atnaujinti negalima. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį, gali būti padidėjusio jautrumo reakcijos į docetakselį, įskaitant sunkesnę padidėjusio jautrumo reakciją, atsiradimo rizika. Pradedant gydymą docetakseliu, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Odos reakcijos

Buvo pastebėtos lokalizuotos galūnių odos (delnų ir padų) eritemos, susijusios su edema ir vėlesne deskvamacija, atvejų. Buvo pranešimų apie sunkius simptomus, pvz., išbėrimą, po kurio prasidėjo deskvamacija, dėl kurių gydymą docetakseliu reikėjo pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Gauta pranešimų apie su docetakselio vartojimu susijusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), pvz., Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP). Pacientus reikia informuoti, kokie yra sunkių odos sutrikimų požymiai ir simptomai, ir juos atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tokioms reakcijoms būdingų požymių ar simptomų, būtina apsvarstyti gydymo docetakseliu nutraukimą.

Skysčių susilaikymas

Pacientus, kuriems atsiranda sunkus skysčių susilaikymas (pvz., krūtinplėvės eksudacija, širdiplėvės eksudacija arba ascitas), reikia atidžiai ir nuolat 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.

Kepenų funkcijos pažeidimas

Vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomiems pacientams, kurių kraujo serume transaminazių (ALT ir/arba AST) kiekis yra daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau kaip 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą (angl. *ULN*), yra didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų, pvz., mirties nuo toksinio poveikio (įskaitant sepsį), virškinimo trakto hemoragijos, kuri gali būti mirtina, febrilinės neutropenijos, infekcijos, trombocitopenijos, stomatito ir astenijos, rizika. Dėl to pacientus, kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys (angl. *LFTs*) padidėję, rekomenduojama gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze ir prieš pradėdant gydyti bei prieš kiekvieną gydymo ciklą ištirti kepenų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių kraujo serume bilirubino kiekis didesnis už didžiausią leistiną ribą ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau kaip 3,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau kaip 6 kartus didesnis už didžiausią leistiną ribą, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybių. Tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir bilirubino kiekis daugiau negu 1 kartą didesnis už didžiausią leistiną ribą, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, duomenų nėra.

Inkstų nepakankamumas

Apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos pažeidimas, gydymą docetakseliu duomenų nėra.

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

Kai kuriems pacientams, gydomiems docetakselio ir trastuzumabo deriniu, ypač po chemoterapijos, kurioje buvo vartojamas antraciklinas (doksorubicinas arba epirubicinas), pasireiškė širdies nepakankamumas. Jis gali būti vidutinio sunkumo arba sunkus, ar net susijęs su mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriuos numatoma gydyti docetakselio ir trastuzumabo deriniu, prieš pradėdant gydyti reikia ištirti širdies funkciją. Širdies funkciją reikia sekti ir gydymo metu (pvz., kas 3 mėn.), kad būtų galima nustatyti, ar jos funkcija nesutriko. Daugiau informacijos pateikta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (kartais mirtiną), atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama širdies būklę ištirti prieš gydymo pradžią.

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).

Antrasis pirminis vėžys

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį. Antrasis pirminis vėžys (įskaitant ūminę mieloidinę leukemiją, mielodisplazinį sindromą ir ne Hodžkino limfomą) gali pasireikšti po gydymo, kurio metu vienas iš vartotų vaistinių preparatų buvo docetakselis, praėjus keliems mėnesiams ar metams. Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda antrojo pirminio vėžio (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Pranešta apie su docetakseliu susijusio naviko lizės sindromo atvejus po pirmojo arba antrojo ciklo (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems yra naviko lizės sindromo pasireiškimo rizika (pvz., jei yra inkstų funkcijos sutrikimas, hiperurikemija, didelis navikas, greitas progresavimas), būtina atidžiai stebėti. Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama koreguoti dehidrataciją ir didelį šlapimo rūgšties kiekį.

Kitoks poveikis

Vaisingos moterys privalo naudoti kontracepcijos priemones gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrai kontracepcijos priemones privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo (žr. 4.6 skyrių).

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

Papildomos atsargumo priemonės adjuvantinio krūties vėžio gydymo metu

Komplikuota neutropenija

Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (ilgalaikė neutropenija, febrilinė neutropenija ar infekcija), reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF ir mažinti docetakselio dozę (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto reakcijos

Ankstyvas pilvo skausmas ir jautrumas, karščiavimas bei viduriavimas su neutropenija ar be jos, gali būti ankstyvieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui požymiai. Juos reikia nustatyti ir nedelsiant gydyti.

Stazinis širdies nepakankamumas (angl. CHF)

Gydymo ir laikotarpį ir po jo reikia stebėti, ar pacientui neatsirado stazinio širdies nepakankamumo simptomų. Pastebėta, kad pacientams, sergančioms išplitusia į limfmazgius krūties karcinoma ir gydytoms docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (angl.TAC), stazinio širdies nepakankamumo rizika pirmaisiais metais po gydymo yra didesnė (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių (4+)

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių, be ligos reiškinių

išgyvento laikotarpio (angl. *Disease-free survival, DFS*) ir bendrojo išgyvenamumo (angl. *Overall survival, OS*) pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas, todėl galutinė duomenų analizė šioms pacientėms TAC palankaus naudos ir rizikos santykio pilnutinai neparodė (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi pacientai

Atsargumo priemonės krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

Apie vyresnių negu 70 metų pacientų gydymą docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu duomenų nėra.

Atsargumo priemonės kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

Iš prostatos vėžio tyrime (TAX 327) dalyvavusių 333 pacientų 209 buvo 65 metų arba vyresni, 68 – vyresni negu 75 metų. Kas 3 savaitės infuzuojamu docetakseliu gydomiems 65 metų arba vyresniems pacientams nagų pokyčių atsirado $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems. Nuo gydymo priklausomo karščiavimo, viduriavimo, anoreksijos ir periferinės edemos dažnis 75 metų arba vyresniems pacientams buvo $\geq 10\%$ didesnis, negu jaunesniems kaip 65 metų.

Atsargumo priemonės hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui

Iš 545 pacientų, vartojusių docetakselį kas 3 savaitės hormonams jautraus prostatos vėžio gydymo tyrimo (STAMPEDE) metu, 296 buvo 65 metų ar vyresni, o 48 pacientai – 75 metų ar vyresni. Docetakselio vartojusiųjų grupėje padidėjusio jautrumo reakcijos, neutropenija, anemija, skysčių susilaikymas, dusulys ir nagų pokyčiai dažniau atsirado ≥ 65 metų pacientams, palyginti su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Nė vienas toks dažnio padidėjimas nepasiekė 10 % skirtumo, lyginant su kontroline grupe. 75 metų ar vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, neutropenija, anemija, viduriavimas, dusulys ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija pasireiškė dažniau (ne mažiau kaip 10 % dažniau).

Atsargumo priemonės skrandžio adenokarcinomos gydymui

Iš skrandžio vėžio tyrime dalyvavusių 300 pacientų (221 jų dalyvavo III fazės tyrime, 79 – II fazės tyrime), gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, 74 buvo 65 metų arba vyresni, 4 – 75 metų arba vyresni. Senyviems pacientams sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis negu jaunesniems. 65 metų arba vyresniems pacientams visų laipsnių letargijos, stomatito bei su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo $\geq 10\%$ didesnis negu jaunesniems. Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomus senyvus pacientus reikia atidžiai stebėti.

Pagalbinės medžiagos

Etanolis

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 395 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v.

Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Toks kiekis gali būti kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Tai reikia turėti omenyje gydant nėščias ar žindamas moteris, vaikus bei didelės rizikos grupės pacientus, pvz., sergančius kepenų ligomis arba epilepsija.

Kadangi šis vaistinis preparatas dažniausiai yra lėtai sulašinamas per 1 valandą, alkoholio poveikis gali susilpnėti.

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Suaugusiųjų atvejų ataskaitos rodo, kad vartojant 35–40 mg/kg kumuliacinę paros dozę, pasireiškė hepatotoksinio poveikio požymiai (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas).

Naujagimiams > 80 mg/kg per parą polisorbato dozės sukėlė sunkų (mirtiną) hepatotoksinį poveikį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, gali keisti kitų vaistinių preparatų poveikį.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra, pavyzdžiui, propileno glikolio ar etanolio, gali lemti etanolio kaupimąsi organizme ir sukelti nepageidaujamus poveikius, ypač mažiems vaikams, turintiems lėtesnį ar pilnai nesusiformavusį metabolizmą.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad docetakselio metabolizmą gali keisti kartu vartojami preparatai, kurie indukuoja arba slopina citochromo P 450 3A fermentą arba kuriuos šis fermentas metabolizuoja (galimas konkurencinis šio fermento slopinimas), pvz., ciklosporinas, ketokonazolas ir eritromicinas. Minėtais vaistiniais preparatais kartu su docetakseliu reikia gydyti atsargiai, kadangi gali pasireikšti reikšminga sąveika.

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 inhibitorias 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 metastazavusiu 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 (> 95%) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Nors oficialių docetakselio sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais tyrimų *in vivo* neatlikta, tačiau tyrimų *in vitro* metu vaistiniai preparatai, kurie stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų (pvz., eritromicinas, difenhidraminas, propranololis, propafenonas, fenitoinas, salicilatai, sulfametoksazolas bei natrio valproatas), įtakos docetakselio prisijungimui prie baltymų nedarė. Deksametazonas docetakselio prisijungimui prie baltymų poveikio nedarė. Docetakselis įtakos digitoksino prisijungimui prie baltymų nedarė.

Kartu vartojami docetakselis, doksirubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeitė. Riboti vieno nekontroliuojamo tyrimo duomenys rodo, kad docetakselis gali sąveikauti su karboplatina. Kartu su docetakseliu vartojamos karboplatinės klirensas buvo 50% didesnis už klirensą, kuris buvo nustatytas, vartojant vien tik karboplatinę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingas moteris ir vyras, vartojančius docetakselį, reikia įspėti, kad nepastotų ir neapvaisintų, o jeigu taip atsitiktų, nedelsdami praneštų gydančiam gydytojui.

Dėl genotoksinio docetakselio poveikio rizikos (žr. 5.3 skyrių) vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrų veiksmingą kontracepcijos metodą privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo.

Nėštumas

Informacijos apie docetakselio vartojimą nėštumo metu nėra. Nustatyta, kad docetakselis yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas triušiams ir žiurkėms. Nėščios moters vartojamas docetakselis (kaip ir

kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai) gali pakenkti vaisiui, todėl nėštumo metu docetakselio vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Docetakselis yra lipofilinė medžiaga, tačiau nežinoma, ar jo išsiskiria su motinos pienu. Dėl nepageidaujamų reakcijų galimybės pasireiškimo krūtimi maitinamam kūdikiui gydymo docetakseliu metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Todėl vyrai, kurie bus gydomi docetakseliu, turi kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, ir nepageidaujamas vaistinio preparato poveikis gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Dėl to pacientai turi būti įspėti apie alkoholio kiekio ir nepageidaujamo vaistinio preparato poveikio įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus bei jiems reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei gydymo metu pasireiškia toks nepageidaujamas poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo suvestinė visų išvardytų indikacijų atveju

Nepageidaujamos reakcijos, kurios, manoma, arba tikriausiai susijusios su docetakseliu, buvo pastebėtos toliau išvardytais atvejais.

- Taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze atitinkamai 1312 ir 121 pacientui.
- Docetakselio ir doksorubicino deriniu gydant 258 pacientus.
- Docetakselio ir cisplatinos deriniu gydant 406 pacientus.
- Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydant 92 pacientus.
- Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydant 255 pacientus.
- Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant 332 pacientus (TAX327) (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- Docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu gydant 1276 pacientus (744 ir 532 atitinkamai TAX 316 ir GEICAM 9805). Nustatyti su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai.
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant skrandžio adenokarcinomą 300 pacientų (221 pacientui III fazės tyrimų metu ir 79 pacientams II fazės tyrimų metu) nustatyti su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant 174 bei 251 pacientą, sergantį galvos ir kaklo vėžiu (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Nepageidaujamos reakcijos apibūdinamos Nacionalinio Vėžio Instituto (NVI) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (3-ojo laipsnio – L3, 3-4 laipsnio – L3/4, 4-ojo laipsnio – L4) ir COSTART bei MeDRA terminais. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažniausios reakcijos, pastebėtos taikant monoterapiją docetakseliu, yra neutropenija (ji buvo laikina, nekumuliacinė, didžiausia neutrofilų skaičiaus sumažėjimo laikotarpio mediana buvo 7 paros po infuzijos, sunkios neutropenijos trukmės mediana [neutrofilų skaičius < 500 ląstelių mm³] – 7 paros), anemija, alopecija, pykinimas, vėmimas, stomatitas, viduriavimas ir astenija. Derinant su kitais hemoterapiniais preparatais, docetakselio nepageidaujami reiškiniai gali būti sunkesni.

Gydymo docetakselio ir trastuzumabo deriniu metu pasireiškė visų laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis buvo $\geq 10\%$. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams, palyginti su gydymais vien docetakseliu, padidėjo sunkaus nepageidaujamo poveikio (angl. SAEs) dažnis (atitinkamai 40% ir 31%) ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamo poveikio dažnis (atitinkamai 34% ir 23%).

Dažniausias ($\geq 5\%$) nuo gydymo priklausomas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs III fazės tyrimų metu docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomoms krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, nurodytas kapecitabino charakteristikų santraukoje.

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 6 gydymo ciklą docetakseliu kartu su ADT ir prednizonu ar prednizolonu (STAMPEDE tyrimas) metu ir pasireiškę ne mažiau kaip 2 % dažniau gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su kontroline grupe, pateikti naudojant CTCAE sunkumo klasifikacijos skalę.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gydymo docetakseliu metu pasireiškia dažnai, išvardytos toliau.

Imuninės sistemos sutrikimai

Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai pasireiškė per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios ir dažniausiai būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo veido ir kaklo paraudimas, su niežuliu susijęs arba nesusijęs išbėrimas, krūtinės spaudimas, nugaros skausmas, dispnėja ir medikamentinis karščiavimas arba šalčio krėtimas. Sunkios reakcijos pasireiškė hipotenzija ir (arba) bronchų spazmu arba generalizuotu išbėrimu (eritema) (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Pasireiškus sunkiam toksiniam poveikiui periferinei nervų sistemai, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Lengvo arba vidutinio sunkumo sensorinių nervų pažeidimo požymiai yra parestezija, disestezija arba skausmas, įskaitant deginantį. Motorinių nervų pažeidimui daugiausiai būdingas silpnumas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo pastebėtos laikinos odos reakcijos, kurios paprastai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Jos pasireiškė išbėrimu, įskaitant lokalizuotą išbėrimą, daugiausiai ne tik plaštakų ir pėdų (įskaitant sunkų plaštakų ir pėdų sindromą), bet ir rankų, veido ar krūtinės, kuris dažnai buvo susijęs su niežuliu. Išbėrimas paprastai atsiranda per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau būna sunkūs simptomai, pvz., išbėrimas, po kurio prasideda deskvamacija, dėl kurios retais atvejais gydymą docetakseliu reikia pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkus nagų pažeidimas pasireiškė hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmu ir onicholize.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Infuzijos vietos reakcijos, t.y. odos hiperpigmentacija, uždegimas, paraudimas ar sausmė, flebitas, ekstravazacija ir venos patinimas, paprastai būdavo lengvos.

Buvo skysčių susilaikymo, įskaitant periferinę edemą, rečiau - pleuros efuziją, perikardo efuziją, ascitą ir svorio didėjimo atvejų. Periferinė edema paprastai prasideda nuo kojų ir gali tapti generalizuota, susijusi su kūno svorio padidėjimu 3 kg arba daugiau. Atsižvelgiant į dažnį ir sunkumą, skysčių kaupimasis yra kumuliacinis (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją, kurie buvo mirtini (1,7%))	Infekcija, susijusi su 4 laipsnio neutropenija (3/4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%); anemija (3/4 laipsnio – 8,9%)	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 4,1%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 4%); disgeuzija (sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija; hipertenzija; hemoragija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja (sunki – 2,7%)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3/4 laipsnio – 5,9%); nagų pažeidimas (sunkus – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčio susilaikymas (sunkus – 6,5%); astenija (sunki – 11,2%); Skausmas	Infuzijos vietos reakcija; neširdinis krūtinės skausmas (stiprus – 0,4%)	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 5%) 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (< 4%)	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
		3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (< 3%) 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (< 2%)	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukkelto gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo, susijusio su 3/4 laipsnio trombocitopenija, epizodai.

Nervų sistemos sutrikimai

Pastebėta, kad 35,3% pacientų, gydomų 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, pasireiškė neurotoksinis poveikis, kuris per 3 mėn. išnyko savaime.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti: buvo vienas alopecijos, kuri tyrimo pabaigoje išliko, atvejis. 73% odos reakcijų išnyko per 21 parą.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Mediana bendros dozės, dėl kurios gydymą reikėjo nutraukti, buvo didesnė negu 1000 mg/m² kūno paviršiaus, mediana laiko, per kurį išnyko skysčių sankaupa – 16,4 savaitės (svyravimo ribos – 0 - 42 savaitės). Vidutinio sunkumo arba sunkaus skysčio susilaikymo pradžia pacientams, kuriems buvo taikyta premedikacija yra uždelsta (bendros dozės mediana – 818,9 mg/m² kūno paviršiaus), palyginti su pacientais, kuriems premedikacija nebuvo taikyta (bendros dozės mediana 489,7 mg/m² kūno paviršiaus), tačiau tai pastebėta tik kai kuriems pacientams ankstyvųjų gydymo ciklų metu.

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį vien DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 54,2%); anemija (3/4 laipsnio – 10,8%) trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7%)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2,5%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 3,3%); stomatitas (3/4 laipsnio – 1,7%);	Vidurių užkietėjimas

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	vėmimas (3/4 laipsnio – 0,8%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Nagų pažeidimas (sunkus – 0,8%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,8%); skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 2%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir doksorubicinu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 7,8%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 – laipsnio 91,7%); anemija (3/4 laipsnio – 9,4%); febrilinė neutropenija; trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8 %)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 1,2%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas; aritmija (nesunki)	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 5%); stomatitas (3/4 laipsnio – 7,8%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 6,2%); vėmimas (3/4 laipsnio – 5%); vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio	Alopecija;		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
audinio sutrikimai	nagų pažeidimas (sunkus – 0,4%); odos reakcija (nesunki)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1%); skysčio susilaikymas (sunkus – 1,2%); skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 2,5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (< 2,5%)	3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (< 1%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (< 1%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir cisplatina

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 51,5%); anemija (3/4 laipsnio – 6,9%); trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio- 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 9,6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 7,6%); viduriavimas (3/4	Vidurių užkietėjimas	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	laipsnio – 6,4%); stomatitas (3/4 laipsnio – 2%)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimas (sunkus – 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%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,7%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (2,1%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (1,3%)	3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (0,5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (0,3%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3/4 laipsnio – 32%); febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją, susijusią su karščiavimu ir gydymu antibiotikais) arba neutropeninis sepsis;	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; dizgeuzija; hipestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Edema dėl limfos stazės	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dispnėja; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas;	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	vėmimas; vidurių užkietėjimas; stomatitas; dispepsija; pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; eritema; išbėrimas; nagų pažeidimai	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija; artralgija; galūnių skausmas; kaulų skausmas; nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija; periferinė edema; pireksija; nuovargis; gleivinės uždegimas; skausmas; liga, panaši į gripą; krūtinės skausmas; šalčio krėtimas	Letargija
Tyrimai	Kūno svorio padidėjimas	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukulto gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu, 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 dažnas poveikis. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams hematologinio toksiskumo dažnis buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (pagal NCI– BTK kriterijus) 3/4 laipsnio neutropenija pasireiškė atitinkamai 32% ir 22%). Įsidėmėtina, kad tai tikriausiai nepakankamas įvertinimas, kadangi taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, neutropenija pasireiškė 97% pacientų, 76% ji buvo 4-ojo laipsnio, atsižvelgiant į mažiausią neutrofilų kiekį. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams febrilinės neutropenijos ar neutropeninio sepsio dažnis taip pat buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (atitinkamai 23% ir 17%).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir kapecitabinu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	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	Dizgeuzija (3/4 laipsnio – < 1%); parestezija (3/4 laipsnio–< 1%)	Galvos svaigimas; galvos skausmas (3/4 laipsnio – < 1%); periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3/4 laipsnio – 2%)	Dispėja (3/4 laipsnio – 1%); kosulys (3/4 laipsnio – < 1%); epistaksė (3/4 laipsnio – < 1%)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	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	Plaštakų 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/silpnumas (3/4 laipsnio – 5%); periferinė edema (3/4 laipsnio – 1%)	Letargija; skausmas
Tyrimai		Kūno svorio sumažėjimas; 3/4 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas (9%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir prednizonu arba prednizolonu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (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		Jautrumo padidėjimas (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 padidėjimas (3/4 laipsnio – 0,6%)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3/4

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
		laipsnio – 0,3%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3/4 laipsnio – 0%) Dispėja (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/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%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,6%)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant DOCETAXEL KABI 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT didelės rizikos lokaliai progresavusio ar metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui (STAMPEDE tyrimas), sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 12 %) Anemija Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio – 15 %)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1 %)
Endokrininiai sutrikimai		Cukrinis diabetas (3-4 laipsnio – 1%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija
Psichikos sutrikimai	Nemiga (3 laipsnio – 1 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (≥ 3 laipsnio – 2 %) ^a Galvos skausmas	Svaigulys
Akių sutrikimai		Matomo vaizdo neryškumas
Širdies sutrikimai		Hipotenzija (3 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (3 laipsnio – 1 %) Kosulys (3 laipsnio – 0 %) Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3 laipsnio – 1 %)	Faringitas (3 laipsnio – 0 %)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3 laipsnio – 3 %) Stomatitas (3 laipsnio – 0 %) Vidurių užkietėjimas (3 laipsnio – 0 %) Pykinimas (3 laipsnio – 1 %) Dispepsija Pilvo skausmas (3 laipsnio – 0 %) Dujų kaupimasis žarnyne	Vėmimas (3 laipsnio – 1 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3 laipsnio – 3 %) ^a Nagų pažeidimai (3 laipsnio – 1 %)	Išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 2 %) Į gripą panašūs simptomai (3 laipsnio – 0 %) Astenija (3 laipsnio – 0 %) Skysčių susilaikymas	Karščiavimas (3 laipsnio – 1 %) Burnos kandidamikozė Hipokalcemija (3 laipsnio – 0 %) Hipofosfatemija (3-4 laipsnio – 1 %) Hipokalemija (3 laipsnio – 0 %)

^a GETUG AFU15 tyrimo duomenys

Lentelėje pateiktos pacienčių, sergančių į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, gydomų 75 mg/m² kūno paviršiaus DOCETAXEL KABI doze kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu, nepageidaujamos reakcijos ir bendri adjuvantinio gydymo duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3/4 laipsnio – 2,4%); infekcinė liga dėl neutropenijos (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 – NA)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 1,5%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3/4 laipsnio – 0,6%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – <0,1%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0%)	Sinkopė (3/4 laipsnio – 0%); neurotoksinis poveikis (3/4 laipsnio – 0%); mieguistumas (3/4

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
			laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3/4- < 0,1%)	Ašarojimo sutrikimas (3/4 laipsnio – 0,1%)	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,2%)	
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujagyslių išsiplėtimas (3/4 laipsnio – 0,5%)	Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0%); flebitas (3/4 laipsnio – 0%)	Edema dėl limfos stazės (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	Amenoreja (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN))		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3/4 laipsnio – 10,0%); karščiavimas (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN)); periferinė edema (3/4 laipsnio – 0,2%)		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%); kūno svorio sumažėjimas (3/4 laipsnio – 0,2%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties

vežiu bei gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su doksorubicinu ir cuklofosfamidų, aprašymas

Nervų sistemos sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 84 pacientams (11,3%) TAC grupėje ir 15 pacienčių (2%) FAC grupėje.

Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 10 pacienčių (1,3%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,3%) FAC grupėje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 10 pacienčių (1,9%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje.

Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 3 pacientams (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Širdies sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad 26 pacientams (3,5%) TAC grupėje ir 17 pacientų (2,3%) FAC grupėje pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Visiems abiejų grupių pacientams, išskyrus vieną pacientą, stazinis širdies nepakankamumas pasireiškė praėjus daugiau, kaip 30 parų po gydymo. TAC ir FAC grupėse dėl stazinio širdies nepakankamumo mirė, atitinkamai, 2 ir 4 pacientai. Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientams (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientams (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) stazinio širdies nepakankamumo atvejų TAC grupėje nebuvo ir viena TAC grupės pacientė mirė nuo dilatacinės kardiomiopatijos, o FAC grupėje stazinis širdies nepakankamumas išliko 1 pacientei (0,2%).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad per stebėjimo laikotarpį 687 pacientams iš 744 (92,3%), gydytiems TAC ir 645 pacientams iš 736 (87,6%), gydytiems FAC, chemoterapijos pabaigoje alopecija išliko.

Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) alopecija išliko 29 pacientams TAC grupėje (3,9 %) ir 16 pacientų FAC grupėje (2,2 %).

Tyrimo GEICAM 9805 metu alopecija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 49 pacientams (9,2%) TAC grupėje ir 35 pacientams (6,7%) FAC grupėje. Alopecija, susijusi su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu ir prasidėjusi ar pasunkėjusi stebėjimo laikotarpiu, pasireiškė 42 pacientams (7,9%) TAC grupėje ir 30 pacienčių (5,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) alopecija išliko 3 pacientams (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 202 pacientams iš 774 (27,2%) TAC grupėje ir 125 pacientams iš 736 (17,0%) FAC grupėje.

Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) amenorėja išliko 121 pacientei iš 774 (16,3%) TAC grupėje ir 86 pacientams (11,7%) FAC grupėje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 18 pacienčių (3,4%) TAC grupėje ir 5 pacientams (1,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) amenorėja išliko 7 pacientams (1,3%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 119 pacienčių iš 774 (16,0%) TAC grupėje ir 23 pacientams iš 736 (3,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė edema išliko 19 pacienčių (2,6%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,5%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 11 pacienčių iš 774 (1,5%) TAC grupėje ir 1 pacientei iš 736 (0,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) limfedema išliko 6 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,1%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 236 pacientams iš 774 (31,7%) TAC grupėje ir 180 pacienčių iš 736 (24,5%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) astenija išliko 29 pacientams (3,9%) TAC grupėje ir 16 pacienčių (2,2%) FAC grupėje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) TAC grupėje periferinės edemos atvejų nebuvo, o FAC grupėje ji išliko 1 pacientei (0,2%).

Limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 5 pacientams (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 12 pacienčių (2,3%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientams (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija/Mielodisplazinis sindromas

Po tyrimo TAX316 10 metų stebėjimo laikotarpio, ūminė leukemija pasireiškė 3 iš 744 pacienčių (0,4%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacienčių (0,1%) FAC grupėje. Viena TAC grupės pacientė (0,1%) ir 1 FAC grupės pacientė (0,1%) mirė nuo ūminės mieloleukemijos stebėjimo laikotarpiu (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai). Mielodisplazinis sindromas buvo nustatytas 2 iš 744 pacienčių (0,3%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacienčių (0,1%) 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.

Neutropenijos 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.

Pacientų, gydomų TAC ir pirminei profilaktikai vartojusių arba nevartojusių G-KSF, pasireiškusių neutropenijos komplikacijos, duomenų rezultatai (GEICAM 9805)

	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai nevartojo G-CSF (n=111) n (%)	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai vartojo G-CSF (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)
Neutropenijos sukelta infekcija (3/4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lentelėje pateikti skrandžio adenokarcinomos gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su su cisplatina ir 5-fluorouracilu, nepageidaujamo poveikio duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Su neutropenija susijusi infekcija; infekcinė liga (3/4 laipsnio – 11,7%)	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
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	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2,3%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%)
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 1%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%)	Išbėrimas, niežulys (3/4 laipsnio – 0,7%); nagų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,7%); odos eksfoliacija (3/4 laipsnio – 0%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 19%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 2,3%); skysčio susilaikymas (sunkus/gyvybei pavojingas – 1%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientams sergantiems skrandžio adenokarcinoma ir gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nepaisant G-KSF vartojimo, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 17,2% ir 13,5% gydomų pacientų. Antrinė profilaktika G-KSF taikyta 19,3% pacientų (10,7% ciklų). Iš pacientų, kuriems buvo taikomas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 12,1% ir 3,4%, iš pacientų, kuriems toks gydymas nebuvo taikytas – atitinkamai 15,6% ir 12,9% (žr. 4.2 skyrių).

Lentelėje pateikti galvos ir kaklo vėžio gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina bei 5- fluorouracilu nepageidaujamo poveikio duomenys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 6,3%); su neutropenija susijusi infekcija		
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		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija; periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3/4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3/4 laipsnio – 0,6%)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 0,6%); stomatitas (3/4 laipsnio – 4%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 2,9%) vėmimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	Vidurių užkietėjimas; ezofagitas/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 0,6%); pilvo skausmas; dispepsija; virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,6%);	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (L 3/4 – 10,9%)	Niežtintis išbėrimas; odos sausmė; 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%); skysčio susilaikymas; edema		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas	

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 324)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3/4 laipsnio – 3,6%)	Su neutropenija susijusi infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio 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%); febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Jautrumo padidėjimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 12%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija (3/4 laipsnio – 0,4%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas	Konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 2%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimas
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/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 12%); vidurių užkietėjimas (3/4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3/4 laipsnio – 0,8%); virškinimo trakto skausmas (3/4 laipsnio – 1,2%); virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%); niežtintis išbėrimas	Odos sausmė; odos deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir		Mialgija (3/4 laipsnio – 0,4%)	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
jungiamojo audinio sutrikimai			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 4%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 3,6%); skysčio susilaikymas (3/4 laipsnio – 1,2%); edema (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Kūno svorio sumažėjimas		Kūno svorio padidėjimas

Poveikis, nustatytas medikamentu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (įskaitant cistas ir polipus)

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio (dažnis nežinomas), įskaitant ne Hodžkino limfomą, atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį. Pagrindinių krūties vėžio gydymo TAC schema klinikinių tyrimų metu pranešta apie ūminę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą (dažnis nežinomas).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Pastebėti kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir kitokių nepageidaujamų kraujo reakcijų atvejai. Buvo diseminuoto intravaskulinio krešėjimo (angl. DIC), dažnai susijusio su sepsiu ar įvairių organų funkcijos nepakankamumu, atvejų.

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo keli atvejai anafilaksinio šoko, kartais net mirtino. Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą (dažnis nežinomas) docetakseliu gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo docetakseliu metu retais atvejais atsirado traukulių arba ištiko laikinas sąmonės praradimas. Tokių reakcijų kartais kildavo docetakselio infuzijos metu.

Akių sutrikimai

Buvo paskelbta apie retus laikinus regos sutrikimus (blykčiojimą, šviesos žybčiojimą, skotomą), paprastai pasireiškusių vaistinio preparato infuzijos metu ir susijusių su padidėjusio jautrumo reakcija. Infuziją nutraukus, toks poveikis išnykdavo. Retais atvejais pasireiškė ašarojimas, susijęs arba nesusijęs su konjunktyvitu, bei ašarų lataukų obstrukcija, lėmusi gausų ašarojimą. Gauta pranešimų apie cistinės geltonosios dėmės edemos (GDE) atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Pranešta apie retais atvejais pasireiškusių toksinį poveikį ausims, klausos sutrikimą ir (arba) apkurimą.

Širdies sutrikimai

Pranešta apie retus miokardo infarkto atvejus. Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (dažnis nežinomas), kuri kai kuriais atvejais buvo mirtina, atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido.

Kraujagyslių sutrikimai

Yra pranešimų apie retus venų tromboembolijos atvejus.

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 būdavo mirtini. Pacientams, kuriems tuo pačiu metu buvo taikomas spindulinis gydymas, retais atvejais pasireiškė spindulinis pneumonitas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Retais atvejais pasireiškė enterokolitas, įskaitant kolitą, išeminį kolitą ir neutropeninį enterokolitą, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas).

Retais atvejais pasireiškė dehidratacija dėl poveikio virškinimo traktui, įskaitant enterokolitą ir virškinimo trakto perforaciją.

Retais atvejais stebėtas žarnų nepraeinamumas ar obstrukcija.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai retais atvejais pasireiškė hepatitas, kuris kartais buvo mirtinas, daugiausiai pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi dar prieš pradedant gydyti.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams pasireiškė raudonosios odos vilkligės, pūslinio išbėrimo, pvz., daugiaformės eritemos, ir sunkių odos nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), atvejų. Buvo į sklerodermiją panašių pokyčių, prieš kuriuos paprastai pasireiškė periferinė edema dėl limfos stazės. Gauta pranešimų apie negrįžtamos alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Paskelbta apie inkstų nepakankamumo ir pažeidimo atvejus. Apie 20% iš jų negrėsė ūminio inkstų nepakankamumo rizika, pvz., kaip kad kartu vartojant nefrotoksinių vaistinių preparatų ar sergant virškinimo trakto sutrikimu.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

Buvo stebėtas injekcijos vietos reakcijos atsinaujinimas (odos reakcijos pasikartojimas ankstesnės ekstravazacijos vietoje po docetakselio suleidimo kitoje vietoje) ankstesnės ekstravazacijos vietoje (dažnis nežinomas).

Skysčių susilaikymas nebuvo susijęs su ūmine oligurija ar hipotenzija. Buvo retų dehidracijos ir plaučių edemos atvejų.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Gauta pranešimų apie elektrolitų pusiausvyros sutrikimo atvejus. Gauta pranešimų apie hiponatremijos atvejus, kurie dažniausiai pasireiškė kartu su dehidratacija, vėmimu ir pneumonija. Buvo hipokalemijos, hipomagnezemijos ir hipokalcemijos atvejų, paprastai susijusių su virškinimo trakto sutrikimais, ypač viduriavimu. Pranešta apie naviko lizės sindromo, kuris gali būti mirtinas, atvejus (dažnis nežinomas).

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Pranešta apie vartojant docetakselio pasireiškusio miozito atvejus (dažnis nežinomas).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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 kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešta apie kelis perdozavimo atvejus. Docetakselio priešnuodis nežinomas. Preparato perdozavus, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje, atidžiai ir nuolat stebint gyvybines funkcijas. Perdozavimo atveju tikėtinas nepageidaujamų reiškinių sustiprėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos – kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Nustačius perdozavimą, pacientą reikia nedelsiant pradėti taikyti gydyti G-KSF, prireikus – ir simptominio gydymo priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs preparatai, taksanai, ATC kodas: L01CD 02

Veikimo mechanizmas

Docetakselis yra antinavikinis vaistinis preparatas, kuris skatina tubulino jungimąsi į stabilius mikrovamzdelius ir slopina jų iširimą. Dėl tokio poveikio gerokai sumažėja laisvo tubulino kiekis. Įtakos protofilamentų skaičiui docetakselio prisijungimas prie mikrovamzdelių nedaro.

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

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų *in vitro* metu docetakselis darė citotoksinį poveikį įvairioms graužikų ir žmonių navikinių ląstelių linijoms ir ką tik pašalintoms žmogaus navikų ląstelėms klonogeninių tyrimų metu. Ląstelėse atsiranda didelė docetakselio koncentracija ir jose šis vaistinis preparatas išlieka ilgai. Be to, nustatyta, kad docetakselis veikia kai kurias (bet ne visas) ląstelių linijas, kuriose labai stipriai išreikšta glikoproteino P ekspresija (ją koduoja naviko atsparumą daugeliui vaistinių preparatų lemiantis genas). *In vivo* docetakselio poveikis nepriklauso nuo jo vartojimo tvarkos ir jam būdingas platus tyrimais nustatyto antinavikinio aktyvumo spektras prieš progresavusius graužikų navikus ir persodintus žmogaus navikus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

Adjuvantinė terapija DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgius apėmęs krūties vėžys (TAX 316)

Docetakselio vartojimą adjuvantinei 18 – 70 metų pacienčių, sergančių operuotinu limfmazgius apėmusiu krūties vėžiu, kurių būklė pagal *Karnofsky* skalę (KPS) $\geq 80\%$, terapijai paremia daugiacentriai atviru būdu atlikti atsitiktinių imčių tyrimai. Suskirstčius pagal apimtų limfmazgių skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, į veną infuzuojama per valandą po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių (TAC grupė), arba 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino doze, po kurios infuzuojama 500 mg/m² kūno paviršiaus fluorouracilo dozė ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozė (FAC grupė). Abu dozavimo būdai buvo taikomi kas 3 savaitės šešis ciklus. Docetakselio dozė buvo infuzuojama į veną per valandą, kitų vaistinių preparatų dozė buvo švirkščijama iš karto (angl. *bolus*) į veną pirmą gydymo ciklo parą. Pacientams, kuriems pasireiškė komplikauta neutropenija (febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija) buvo taikoma antrinė profilaktika G-CSF. TAC grupės pacientams nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotiku, t. y. jie 10 parų iš eilės gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamą kitą antibiotiką). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurių krūties vėžyje buvo estrogenų ir (arba) progesterono receptorių, 5 metus iš eilės vartojo po 20 mg tamoksifeno per parą. Adjuvantinė radioterapija buvo skiriama laikantis gydymo įstaigoje galiojančių nurodymų ir buvo taikyta 69% pacientų iš TAC grupės ir 72% iš FAC grupės.

Buvo atlikti du tarpiniai ir vienas galutinis tyrimas.

Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 išgyvenamumo be ligos reiškinių (angl. *DFS*) 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 ligos reiškinių arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis (angl. *DFS*), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (angl. *OS*).

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 96 mėn., atlikta galutinė analizė.

Nustatyta, kad TAC grupės pacientų išgyvenamumo be ligos reiškinių trukmė buvo reikšmingai ilgesnė negu FAC grupės. Dešimtaisiais metais ligos recidyvų dažnis TAC grupės pacientams buvo mažesnis negu FAC grupės (atitinkamai 39% ir 45%), t. y. absoliuti rizika sumažėjo 6% ($p = 0,003$). Bendras TAC grupės pacientų išgyvenamumas dešimtaisiais metais taip pat buvo reikšmingai didesnis negu FAC grupės (atitinkamai 76% ir 69%), t. y. absoliuti mirties rizika sumažėjo 7% ($p = 0,002$).

Kadangi pacienčių, kurioms buvo metastazės į limfmazgius (4+), santykis DFS ir OS buvo statistiškai nereikšmingas, todėl naudos ir rizikos santykis TAC grupės pacientėms galutinėje analizėje nepateiktas.

Apskritai, tyrimo rezultatai rodo teigiamą naudos ir rizikos santykį TAC lyginant su FAC grupių gydymo rezultatais.

Išanalizuoti TAC gydytų pacienčių poaibiai, sudaryti pagal prospektyvinių būdu nustatytus pagrindinius prognozės kriterijus:

Pacienčių poaibiai	Pacienčių skaičius	Išgyvenamumas be ligos reiškinių			Bendras išgyvenamumas		
		Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=	Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=
Apimtų 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	0,67–1,112	0,2746

* Mažesnis už vieną RS rodo, kad gydymas TAC, palyginti su gydymu FAC, yra susijęs su ilgesne išgyvenamumo trukme tiek be ligos reiškinių, tiek bendru išgyvenamumu.

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgių neapėmęs krūties vėžys ir kurioms reikia taikyti chemoterapiją (GEICAM 9805)

Atviru būdu atlikto daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu adjuvantinei terapijai buvo vartojama DOCETAXEL KABI pacientėms, sergančioms operuotinu limfmazgių neapėmusiu krūties vėžiu, tinkamų spindulinei terapijai. Atsitiktinių imčių metodika buvo taikyta 1060 pacienčių, kurioms DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota po valandos po doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² (TAC grupės 539 pacientai) kūno paviršiaus dozės pavartojimo, arba doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės, pavartotos po fluorouracilo 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės (521 pacientė FAC grupėje), kaip adjuvantinis gydymas operuotino į limfmazgius nemetastazavusio krūties vėžio didelės atkričio rizikos pagal 1998 St.Gallen kriterijus: (auglio dydis > 2 cm ir (arba) negatyvus ER ir PR ir (arba) didelis histologinis/branduolių laipsnis (2 -3 laipsnis) ir (arba) jaunesnis, kaip 35 metai, pacientėms.

Abu gydymo būdai buvo taikomi vieną kartą per 3 savaites 6 ciklų laikotarpiu. DOCETAXEL KABI infuzijos trukmė – 1 valanda, visi kiti vaistiniai preparatai vartojami į veną pirmą parą kas tris savaites. Atsitiktiniu būdu atrinkus 230 pacienčių, TAC grupės pacientėms buvo atlikta pirminė profilaktika G-CFS. Pacientėms, kurios pirminei profilaktikai vartojo G-CFS, 4 laipsnio neutropenija, febrilinė neutropenija ir su neutropenija susijusi infekcija sumažėjo (žr. 4.8 skyrių). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurioms nustatyta ER+ ir (arba) PgR+ tumoras ne ilgiau kaip 5 metus vartojo tamoksifeno 20 mg vieną kartą per parą. Adjuvantinė spindulinė terapija laikantis gydymo įstaigos nuorodų buvo taikoma 57, 3% pacienčių, gydomų TAC ir 51, 2% pacienčių, gydomų FAC.

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 reiškinių išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkričio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68; PI 95% (0,49–0,93; p= 0,01). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkričio rizika buvo 16,5% mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,84, 95% PI (0,65-1,08), p=0,1646). BLSIL duomenys statistškai 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; PI 95% (0,46–1,26; p= 0,29). Vis dėlto, 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 nemetastazavusiu krūties vėžiu, poaibio adjuvantinės terapijos analizė (Numatytų gydyti pacienčių analizės duomenys)

Pacientų poaibis	Pacientų skaičius TAC grupėje	Išgyvenamumas, be ligos reiškinių	
		Rizikos santykis*	PI 95%
Bendras	539	0,68	0,49–0,93
1 Amžiaus kategorija			
< 50 metų	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 metų	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
Hormoninių receptorių reikšmės			
Negatyvūs	195	0,7	0,45–1,1
Pozityvūs	344	0,62	0,4–0,97
Auglio dydis			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinio skirstymo laipsniai			
1 laipsnis (įskaitant neįvertintą)	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
Menopauzės reikšmės			
Premenopauzė	285	0,64	0,40–1
Postmenopauzė	254	0,72	0,47–1,12

*rizikos santykis (TAC/FAC), jei jis mažesnis, kaip 1, vadinasi, TAC, lyginant su FAC, yra susijęs su ilgesniu išgyvenamumu, neesant ligos progresavimui.

Pacienčių, atrinktų pagal 2009 St.Gallen chemoterapijos kriterijus – (ITT populiacija) išgyvenamumo be ligos reiškinių poaibio analizė. Tyrimo rezultatai pateikti lentelėje

	TAC	FAC	Rizikos santykis (TAC/FAC)	
Poaibis	(n = 539)	(n = 521)	(PI 95%)	p reikšmės
Indikacijos chemoterapijai ^a				
Ne	18/214	26/227	0,796	0,4593
Taip	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC – docetakselis, doksorubicinas ir ccklofosfamidai

FAC – 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI – Pasikliautinumo intervalas

ER – estrogeniniai receptoriai

PR – progesteroniniai receptoriai

aER/PR- neigiamas arba 3 laipsnio auglys, arba auglys didesnis kaip 5 cm.

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

Gydymas vien tik DOCETAXEL KABI

Atlikti du III fazės atsitiktinių imčių palyginamieji tyrimai, kuriuose dalyvavo metastaziniu krūties vėžiu sergantys pacientai, iš kurių 326 buvo neveiksmingas ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistiniais preparatais, 392 – antraciklinais. Rekomenduojama docetakselio dozė buvo infuzuojama rekomenduojama tvarka: 100 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis lygintas su doksorubicino (75 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės).

Docetakselis, palyginti su doksorubicinu, didino atsako dažnį (atitinkamai 52% ir 37%, $p = 0,01$) ir trumpino laiką iki atsako pasireiškimo (atitinkamai 12 savaitių ir 23 savaitės, $p = 0,007$), tačiau neveikė bendros išgyvenamumo trukmės (atitinkamai 15 mėn. ir 14 mėn., $p = 0,38$) ir laiko iki ligos progresavimo (atitinkamai 27 savaitės ir 23 savaitės, $p = 0,54$). Trys docetakseliu gydyti pacientai (2%) gydymą docetakseliu nutraukė dėl skysčio susilaikymo ir 15 pacientų (9%) nutraukė doksorubicino vartojimą dėl toksinio poveikio širdžiai (3 pacientai mirė nuo stazinio širdies nepakankamumo).

Pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis buvo lygintas su mitomicino C (12 mg/m² kūno paviršiaus kas 6 savaitės) ir vinblastino (6 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės) derinio poveikiu. Docetakselis didino atsako dažnį (33%, palyginti su 12%, $p < 0,0001$), ilgino laikotarpį iki ligos progresavimo (19 savaitių, palyginti su 11 savaitių, $p = 0,0004$) ir bendro išgyvenamumo trukmę (11 mėn., palyginti su 9 mėn., $p = 0,01$).

Šių dviejų III fazės klinikinių tyrimų metu docetakselio saugumas buvo panašus į nustatytą II fazės tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Atviru būdu atlikto III fazės daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu progresavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms, anksčiau gydytoms chemoterapiniais vaistiniais preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, docetakselio monoterapijos veiksmingumas buvo lygintas su paklitakselio poveikiu. 449 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama į veną per valandą, arba 175 mg/m² kūno paviršiaus paklitakselio doze, infuzuojama į veną per 3 val. Tiek vienas, tiek kitas gydymo būdas buvo taikomas kas 3 savaitės.

Docetakselis, palyginti su paklitakseliu, ilgino laikotarpio medianą iki ligos progresavimo (atitinkamai 24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; $p < 0,01$) bei bendro išgyvenamumo trukmę (atitinkamai 15,3 mėn. ir 12,7 mėn., $p = 0,03$), tačiau pirmaeilės vertinamosios baigties t. y. bendro atsako dažnio, neveikė (atitinkamai 32% ir 25%; $p = 0,1$). Docetakseliu gydomoms pacientėms 3/4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis, negu gydomiems paklitakseliu (atitinkamai 55,4% ir 23%).

Gydymas DOCETAXEL KABI ir doksorubicino deriniu

Atliktas didelės apimties III fazės atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios anksčiau negydytu metastaziniu krūties vėžiu. Tiriamosios buvo suskirstytos į grupes gydyti doksorubicino (50 mg/m² kūno paviršiaus) ir docetakselio (75 mg/m² kūno paviršiaus) deriniu (AT grupė) arba doksorubicino (60 mg/m² kūno paviršiaus) ir ciklofosfamido (600 mg/m² kūno paviršiaus) deriniu (AC grupė). Abiejų grupių pacientėms vaistinių preparatų buvo infuzuojama pirmą kiekvieno 3 savaitių gydymo ciklo parą.

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo (angl. *TTP*) buvo reikšmingai ilgesnis negu AC grupės ($p = 0,0138$). AT grupės pacientų *TTP* mediana buvo 37,3 savaitės (95% PI: 33,4 - 42,1), AC grupės pacientų – 31,9 savaitės (95% PI: 27,4-36).
- AT grupės pacientų bendras atsako dažnis (angl. *ORR*) buvo reikšmingai didesnis už AC grupės ($p = 0,009$). AT grupės pacientų *ORR* buvo 59,3% (95% PI: 52,8 - 65,9), AC grupės pacientų – 46,5% (95% PI: 39,8 - 53,2%).

Šio tyrimo metu AT grupės, palyginti su AC grupės, pacientams dažniau pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (atitinkamai 33,3% ir 10%), infekcinė liga (atitinkamai 8% ir 2,4%), viduriavimas (atitinkamai 7,5% ir 1,4%), astenija (atitinkamai 8,5% ir 2,4%) ir skausmas (atitinkamai 2,8% ir 0%). Tačiau AC grupės pacientams dažniau pasireiškė sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus toksinis poveikis širdžiai: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 20\%$ (atitinkamai 13,1% ir 6,1%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 30\%$ (atitinkamai 6,2% ir 1,1%). Dėl toksinio vaistinių preparatų poveikio mirė viena AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir keturios AC grupės pacientės (viena nuo sepsinio šoko, trys – nuo stazinio širdies nepakankamumo). Abiejų grupių tiriamųjų gyvenimo kokybė (remiantis *EORTC* klausimynu) gydymo metu bei vėlesnio stebėjimo laikotarpiu buvo panaši ir stabili.

Gydymas DOCETAXEL KABI ir trastuzumabo deriniu

Gydymas docetakselio ir trastuzumabo deriniu tirtas metastaziniu krūties vėžiu su HER 2 ekspresija sergančioms pacientėms, kurioms chemoterapija dėl metastazinės ligos anksčiau taikyta nebuvo. 187 pacientės atsiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su trastuzumabu arba be jo. 60% tiriamųjų anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo antraciklinas. Docetakselio derinys su trastuzumabu buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar pacientui anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija antraciklinu, ar ne. Šio pagrindžiamojo tyrimo metu HER 2 buvimas buvo nustatytas imunohistochemijos (IHC) būdu. Maža pacienčių dalis buvo tirta fluorescencine *in situ* hibridizacija (FISH). 87% šiame tyrime dalyvavusių pacientų liga IHC duomenimis buvo 3+, 96% – IHC duomenimis 3+ ir (arba) FISH teigiami. Veiksmingumo rezultatai patekti toliau esančioje lentelėje.

Parametras	Docetakselis ir trastuzumabas derinys 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)	5,1 (4,4 – 6,2)
TTP mediana (mėn.) (95% PI)	10,6 (7,6 – 12,9)	5,7 (5 – 6,5)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėn.) (95% PI)	30,5 ² (28,8 – ne)	22,1 ² (17,6 – 28,9)

TTP – laikas iki ligos progresavimo;

ne – reiškia, kad jo negalima buvo apytikriai apskaičiuoti arba jis nepasiektas.

¹ Visos analizės (numatytų gydyti pacientų) duomenys.

² Apskaičiuota išgyvenamumo trukmės mediana.

Gydymas DOCETAXEL KABI ir kapecitabino deriniu

Lokalaus progresavusio ar metastazinio krūties vėžio gydymą docetakselio ir kapecitabino deriniu po neveiksmingo gydymo citotoksinais preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, nurodo vieno daugiacentrio III fazės atsiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo duomenys. Šio tyrimo metu 255 pacientės atsiktinių imčių būdu buvo atrinktos gydyti doksitacelio (75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės) ir kapecitabino (po 1 250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą 2 savaitės, po to – savaitės pertrauka) deriniu, 256 – vien docetakseliu (100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių išgyvenamumas buvo geresnis ($p = 0,0126$). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 442 paros, gydymų vien docetakseliu – 352 paros. Bendras objektyvaus atsako dažnis visoje atsiktinių imčių būdu parinktoje populiacijoje (tyrėjo vertinimu) buvo toks: gydytų docetakselio ir kapecitabino deriniu – 41,6%, gydytų vien

docetakseliu – 29,7% ($p = 0,0058$). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių ($p < 0,0001$). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo buvo 186 paros, gydomų vien docetakseliu – 128 paros.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija kartu su spinduline terapija arba be jos

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti pacientai, duomenys rodo, kad 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomų pacientų laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis, palyginti su pacientais, kuriems taikoma geriausia palaikomoji priežiūra (angl. BSC) (atitinkamai 12,3 savaitės ir 7 savaitės). Docetakseliu gydytų pacientų vienerių metų išgyvenamumas taip pat buvo reikšmingai didesnis nei BSC grupės pacientų (atitinkamai 40% ir 16%). Be to, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomiems pacientams, palyginti su tais, kuriems buvo taikoma BCS, reikėjo mažiau morfino grupės analgetikų ($p < 0,01$), nemorfininių analgetikų ($p < 0,01$), kitokių nuo ligos priklausomų vaistinių preparatų ($p < 0,06$) ir radioterapijos ($p < 0,01$). Bendras pacientų, kurių būklė buvo galima įvertinti, atsako dažnis buvo 6,8%, atsako trukmės mediana – 26,1 savaitės.

Pacientų, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, gydymas DOCETAXEL KABI ir platinos preparato deriniu

III fazės tyrime dalyvavo 1218 neoperuotinu III B ar IV stadijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (angl. NSCLV) sergantys pacientai, kurių KPS rodmuo buvo 70% arba didesnis ir kuriems nuo minėtos ligos chemoterapija anksčiau taikyta nebuvo. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba kas 3 savaitės per valandą į veną infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) doze, po kurios tuoj pat per 30 – 60 min. buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (TCis) dozė, arba kas 3 savaitės į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su karbolatina (AUC 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.), arba vinorelbino (V) (jo 25 mg/m² kūno paviršiaus dozė suleidžiama į veną per 6 – 10 min. 1, 8, 15 ir 22 gydymo ciklo parą) ir cisplatinos (jos 100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuojama po vinorelbino pirmą gydymo ciklo parą) deriniu (VCis) kas 4 savaitės.

Dviejų grupių pacientų išgyvenamumo, vidutinio laikotarpio iki ligos progresavimo ir atsako dažnio duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinės analizės duomenys
Bendras išgyvenamumas (Pirmąjį vertinamoji baigtis): Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana išgyvenamumas 1 metus (%)	11,3 46	10,1 41	Rizikos santykis: 1,122 (97,2% PI: 0,937; 1,342)* Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 5,4% (95% PI: -1,1; 12)*
išgyvenamumas 2 metus (%)	21	14	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)*
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Rizikos santykis: 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinės analizės duomenys
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

* Koreguota dauginiu lyginimu ir pritaikyta stratifikavimo veiksniais (ligos stadijai, gydomai sričiai), remiantis pacientų, kurių stebėjimo duomenis įvertinti, duomenimis.

Antraeilės vertinamosios baigtys buvo skausmo pokytis, bendros gyvenimo kokybės pagal *EuroQoL-5D* įvertinimas, plaučių vėžio simptomų skalės rodmuo ir *Karnofsky performance status* (KPS) pokytis. Šių vertinamųjų baigčių tyrimo rezultatai paremia pirmajai vertinamosios baigties tyrimo rezultatus.

Nepavyko įrodyti nei ekvivalentiško, nei blogesnės kokybės docetakselio ir karboplatinės derinio veiksmingumo, palyginti su vinorelbino ir cisplatinės derinio veiksmingumu.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono derinio saugumas ir veiksmingumas kastracijai atspariu metastaziniu prostatos vėžiu sergantiems pacientams buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 327). 1006 pacientai, kurių KPS ≥ 60 , atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti:

- 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų;
- 30 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas savaitę pirmas 5 savaites 6 savaitų gydymo ciklo metu, iš viso 5 tokie gydymo ciklai;
- 12 mg/m² kūno paviršiaus mitoksantrono doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų.

Bet kuriuo iš trijų gydymo būdų gydomi pacientai nepertraukiamai vartojo po 5 mg prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą.

Pacientų, kuriems kas 3 savaitės buvo infuzuota docetakselio, bendro išgyvenamumo trukmė buvo reikšmingai ilgesnė už pacientų, gydytų mitoksantronu. Pacientų, kuriems docetakselio buvo infuzuota kas savaitę, palyginti su gydytais mitoksantronu, išgyvenamumo trukmė statistiškai reikšmingai nepailgėjo. Docetakselio ir mitoksantrono veiksmingumo vertinamųjų baigčių palyginimas pateiktas toliau esančioje lentelėje.

Vertinamosios baigtys	Docetakselis kas 3 savaitės	Docetakselis kas savaitę	Mitoksantronas kas 3 savaitės
Pacientų skaičius	335	334	337
Vidutinė išgyvenamumo trukmė (mėn.)	18,9 (17 – 21,2)	17,4 (15,7 – 19)	16,5 (14,4 – 18,6)
95% PI	0,761	0,912	--
Rizikos santykis	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
95% PI			
p- reikšmė ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Pacientų skaičius	291	282	300
PSA ^{**} atsako dažnis (%)	45,4 (39,5 – 51,3)	47,9 (41,9 – 53,9)	31,7 (26,4 – 37,3)
95% PI			
p- reikšmė [*]	0,0005	< 0,0001	--
Pacientų skaičius	153	154	157
Skausmo atsako dažnis (%)	34,6	31,2	21,7

Vertinamosios baigtys	Docetakselis kas 3 savaitės	Docetakselis kas savaitė	Mitoksantronas kas 3 savaitės
95% PI p- reikšmė*	(27,1 – 42,7) 0,0107	(24 – 39,1) 0,0798	(15,5 – 28,9) --
Pacientų skaičius Naviko atsako dažnis (%)	141 12,1	134 8,2	137 6,6
95% PI p- reikšmė*	(7,2 – 18,6) 0,1112	(4,2 – 14,2) 0,5853	(3,0 – 12,1) --

† Stratifikuotas logaritminis ranginis tyrimas

* Statistinio reikšmingumo slenkstis – 0,0175

** PSA – Specifins prostatos antigenas

Atsižvelgiant į tai, kad kas savaitę infuzuojamo docetakselio saugumas yra šiek tiek palankesnis, negu infuzuojamo kas 3 savaitės, įmanoma, kad kai kuriems pacientams gali duoti naudos gydymas kas savaitę infuzuojamu docetakseliu.

Tiriamųjų grupių pacientų bendra gyvenimo kokybė statistiškai nesiskyrė.

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

STAMPEDE tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas kartu taikant įprastinį gydymą (ADT) pacientams, sergantiems didelės rizikos lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu, buvo vertintas atsitiktinių imčių, kelių grupių ir kelių stadijų (angl. *multi-arm multi-stage*, MAMS) nuoseklių II/III fazių tyrimo (STAMPEDE – MRC PR08) metu. Iš viso 1 776 pacientai vyrai buvo įtraukti į specifines tiriamąsias grupes:

- įprastinio gydymo + docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites 6 ciklus;
- vien tik įprastinio gydymo.

Docetakselio buvo vartojama kartu su prednizonu arba prednizolonu (po 5 mg du kartus per parą, be pertraukų).

Iš 1 776 atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų 1086 (61 %) sirgo metastazavusia liga, 362 buvo atsitiktinai priskirti vartoti docetakselį kartu skiriant standartinį gydymą, o 724 pacientams skirtas tik standartinis gydymas.

Šių metastazavusiu prostatos vėžiu sirgusių pacientų bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su vien tik standartinio gydymo grupe: įprastinį gydymą papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 19 mėnesių (SR=0,76, 95 % PI = 0,62-0,92, p=0,005).

Docetakselio ir kontrolinės grupės metastazavusiu prostatos vėžiu sirgusiems pacientams veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymo docetakseliu kartu skiriant prednizoną ar prednizoloną ir standartinį gydymą veiksmingumo rezultatai (STAMPEDE tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + standartinis gydymas	Vien tik standartinis gydymas
Metastazavusiu prostatos vėžiu sirgusių pacientų skaičius	362	724
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	62 51-73	43 40-48
95 % PI		
Koreguota santykinė rizika	0,76	
95 % PI	(0,62-0,92)	
p reikšmė ^a	0,005	
Be gydomojo poveikio išnykimo išgyvento laikotarpio ^b mediana (mėn.)	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
95 % PI		
Koreguota santykinė rizika	0,66	
95 % PI	(0,57-0,76)	
p reikšmė ^a	< 0,001	

^a p reikšmė apskaičiuota remiantis tikėtinumo santykio testu ir koreguota pagal visus stratifikavimo veiksnius (išskyrus centrą ir planuotą gydymą hormonais) bei stratifikuota pagal tyrimo laikotarpį

^b Be gydomojo poveikio išnykimo išgyventas laikotarpis: laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki pirmojo bent vieno toliau paminėto reiškinio pasireiškimo: biocheminių rodmenų pablogėjimo (apibūdinama kaip PSA kiekio padidėjimas 50 % virš mažiausio rodmens 24 savaitių laikotarpiu bei virš 4 ng/ml, patvirtintas kartotiniu tyrimu ar gydymu); lokalaus progresavimo (limfmazgiuose) arba tolimųjų metastazių atsiradimo; su skeletu susijusių reiškinių; mirties nuo prostatos vėžio.

CHAARTED tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas jo skiriant metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu sergantiems pacientams androgenų deprivacijos terapijos (ADT) pradžioje buvo įvertinti atsitiktinių imčių daugiacentrio III fazės tyrimo (CHAARTED) metu. Iš viso 790 pacientų vyrų buvo suskirstyti į 2 tiriamąsias grupes:

- ADT + docetakselis 75 mg/m², skiriamas ADT pradžioje kas 3 savaites 6 ciklus;
- Vien tik ADT.

Gydymo docetakselio grupėje, palyginti su vien tik ADT grupe, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė: ADT papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 13,6 mėnesio (santykinė rizika (SR)=0,61, 95 % pasikliautiniai intervalai (PI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Docetakselio ir kontrolinės grupės veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymo docetakseliu ir ADT veiksmingumas (CHAARTED tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis +ADT	Vien tik ADT
Pacientų skaičius	397	393
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)		
Visi pacientai	57,6	44,0
95 % PI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,47-0,80)	--
p reikšmė ^a	0,0003	--
Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	19,8	11,6
95 % PI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koreguota santykinė rizika	0,60	--
95 % PI	0,51-0,72	--
p reikšmė*	P< 0,0001	--
PSA atsakas** po 6 mėnesių – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
PSA atsakas** po 12 mėnesių – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireišimo ^b mediana (mėn.)	20,2	11,7
95 % PI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,51-0,72)	--
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki klinikinio progresavimo ^c mediana (mėn.)	33,0	19,8
95 % PI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,50-0,75)	--
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--

^a Laikotarpio iki reiškinio kintamieji: stratifikuotas *log-rank* testas.

Atsako dažnio kintamieji: *Fisher's* tikslusis testas.

* p reikšmė aprašomiesiems tikslams.

** PSA atsakas: prostatos specifinio antigeno atsakas: PSA kiekis < 0,2 ng/ml, nustatytas dviem iš eilės atliktais tyrimais, tarp kurių buvo ne mažesnė kaip 4 savaitės pertrauka.

^b Laikotarpis iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireišimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki PSA progresavimo, klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal Standžiojo naviko atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) ar vėžio nulemtos klinikinės būklės blogėjimo tyrimo sprendimu), priklausomai nuo to, kas pasireiškia anksčiau.

^c Laikotarpis iki klinikinio progresavimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal RECIST kriterijus ar vėžio nulemtos klinikinės būklės blogėjimo tyrimo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

Docetakselio veiksmingumas ir saugumas metastazine skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio jungties su stemple adenokarcinomą, sergantiems pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija dėl metastazinės ligos taikyta nebuvo, buvo nustatinėtas daugiacentriu atviru būdu atliekamu tyrimu. 445 pacientai, kurių KPS > 70, buvo suskirstyti į grupes gydyti arba docetakselio (T) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą), cisplatinos (C) (75 mg/m² kūno paviršiaus

doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (TCF) kas 3 savaitės, arba cisplatinos (100 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (1 000 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (CF) kas 4 savaitės. Taikytų TCF terapijos ciklų skaičiaus mediana buvo 6 (svyravimo ribos – 1 – 16), CF – 4 (svyravimo ribos – 1 – 12). Pirmą kartą vertinamoji baigtis buvo laikotarpio iki ligos progresavimo trukmė (angl. TTP). TCF gydomiems pacientams progresavimo rizikos sumažėjimas buvo 32,1% ir jis buvo susijęs su reikšmingu TTP pailgėjimu ($p = 0,0004$). Bendro išgyvenamumo trukmė taip pat buvo reikšmingai ilgesnė ($p = 0,0201$), mirtingumo sumažėjimo rizika – 22,7%. Tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant pacientus, sergančius skrandžio adenokarcinoma

Vertinamoji baigtis	TCF (n = 221)	CF (n = 224)
Mediana TTP (mėn.) (95% PI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana (95% PI)	9,2 (8,38 – 10,58)	8,6 (7,16 – 9,46)
Išgyvenamumas 2 metus Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	18,4	8,8
	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	
Bendro atsako dažnis (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p reikšmė*	0,0106	
Ligos progresavimas (geriausias bendro atsako rodiklis) (%)	16,7	25,9

* Nestrafikuotas logaritminis ranginis tyrimas

Pogrūpių, suskirstytų pagal amžių, lytį ar rasę, analizės duomenys nuolat rodė, kad gydymas TCF yra palankesnis už gydymą CF.

Išgyvenamumo medianos per 41,6 mėn. stebėjimo laikotarpio analizės duomenys tolesnio statistiškai reikšmingo skirtumo nerodo, tačiau palankūs gydymui TCF ir rodo, kad gydymo TCF, palyginti su gydymu CF, nauda yra aiškiai matoma nuo 18 mėn. iki 30 mėn.

Apskritai gyvenimo kokybės ir klinikinės naudos rezultatai nuolat palankūs gydymui TCF. TCF, palyginti su CF, gydomų pacientų laikas iki galutinio bendros sveikatos būklės pablogėjimo (nustatyto pagal QLQ-C30 klausimyną) buvo 5% ilgesnis ($p = 0,121$), be to, ilgesnis buvo ir laikas iki galutinio būklės pablogėjimo, nustatyto pagal Karnofsky skalę ($p = 0,088$).

• Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)
Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma (angl. SCCHN), chemoterapijai buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 323). Tyrime dalyvavo 358 neoperuotina lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės pacientams buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) dozė, po jos – 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 5 paras iš eilės. Kitos (lyginamosios) grupės pacientams buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5--fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Toks režimas buvo taikomas kas 3 savaitės. Iš viso buvo 4 tokie gydymo ciklai, jeigu po antro gydymo ciklo pasireiškė bent silpnas atsakas: ≥ 25% sumažėjo 2 kartus per mėnesį matuojamas naviko dydis. Praėjus mažiausiai 4 savaitėms, bet ne daugiau kaip 7 savaitėms po chemoterapijos, pacientams, kurių liga neprogresavo, 7 savaitės buvo taikoma spindulinė terapija (ST), laikantis gydymo įstaigos nuorodų (TPF/ST). Lokali sritinė spindulinė terapija buvo arba įprastinė frakcinė (1,8 – 2 Gy kartą per parą, 5 paras per savaitę, bendra dozė – 66 – 70 Gy), arba pagreitinta/hiperfrakcinė (2 kartus per parą, darant mažiausiai 6 val. pertrauką tarp frakcijų, 5 paras per savaitę). Bendra rekomenduojama dozė pagreitiniai radiacijai buvo 70 Gy, hiperfrakcionuotai – 74 Gy. Rezekciją atlikti buvo leista po chemoterapijos, prieš spindulinę terapiją arba po jos. TPF gydomiems pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais: jie pradėdant nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros 10 parų iš eilės vartojo po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamo kito antibiotiko). Šio tyrimo metu per 33,7 mėn. medianos stebėjimo laikotarpį TPF gydomų pacientų pirmaeilė vertinamoji baigtis, t. y. išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė (angl. PFS), buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF (p = 0,0042) (PFS mediana buvo atitinkamai 11,4 mėn. ir 8,3 mėn.). TPF gydomų pacientų bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmės mediana taip pat buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF (OS mediana buvo atitinkamai 18,6 mėn. ir 14,5 mėn.), mirtingumo rizikos sumažėjimas – 28% (p = 0,0128). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių neoperuotinu lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu terapijos metu (numatyty gydtyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos reiškinių (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1 – 14)	8,3 (7,4 – 9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,7 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7 – 24)	14,5 (11,6 – 18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausio bendro atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4 – 74,6) 0,006	53,6 (46,0 – 61,0)
Geriausio bendro atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- spindulinė terapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1 – 78,8) 0,006	58,6 (51 – 65,8)
Atsako į chemoterapiją ± spindulinę terapiją trukmės	n = 128	n = 106

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
mediana (mėnesiai) (95% PI)	15,7 (13,4 – 24,6)	11,7 (10,2 – 17,4)
Rizikos koeficientas (95%PI) ** p reikšmė	0,72 (0,52 – 0,99) 0,0457	

Docetakselis +Cisplatina + 5-FU (TPF) 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, palyginti su PF, gydomiems pacientams reikšmingai mažau pablogėjo bendra sveikatos būklė ($p = 0,01$, nustatyta pagal EORTC QLQ-C30 skalę).

Klinikinės naudos parametrai

TPF, palyginti su PF, gydomų pacientų būklės vertinimo skalės galvos ir kaklo būklę (kalbos suprantamumą, gebėjimą valgyti viešoje vietoje, ir dietos normalumą) analizuojančios dalies (AVS-GK) įvertinimo rezultatai buvo reikšmingai geresni. Laiko iki pirmo būklės pasunkėjimo mediana pagal PSO TCisF gydomiems pacientams buvo reikšmingai ilgesnė, negu gydomiems PF. Skausmo stiprumo balai pagerėjo abiejų gydomų grupių pacientams, vadinasi, skausmas buvo valdomas pakankamai.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324) Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių lokalia progresavusia (angl. SCCHN) buvo vertinamas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 324). Tyrime dalyvavo 501 lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Tyrime dalyvavusi populiacija buvo pacientai, sergantys techniškai neišoperuojamu naviku, pacientai, kurių išgydymo chirurginiu būdu galimybė buvo maža tikėtina, ir pacientai, kuriems buvo siekiama išsaugoti organą. Veiksmingumas ir saugumas, atsižvelgiant vien į išgyvenamumo vertinamasias baigtis ir organo išsaugojimo sėkmę, formaliai nebuvo tiriamas. Docetakseliu (T) gydomiems pacientams pirmą gydymo ciklo parą į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė, po jos per 3 min. – 3 val. buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 1 000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 1 – 4 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuojama kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikomi 3 tokie gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo TPF/CRT protokolo. Lyginamosios grupės pacientams pirmą gydymo ciklo parą buvo per 30 min. – 3 val. i veną infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, po jos nepertraukiamai buvo infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5—fluorouracilo (F) per parą 1 -5 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuojama kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikyti 3 tokio gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo PF/CST protokolo.

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 CST schemą.

Spindulinės terapijos metu kas savaitė buvo per valandą į veną infuzuojama karboplatinos (taip, kad jos AUC būtų 1,5), tačiau ne daugiau kaip 7 dozės. Radiacija buvo taikoma megavoltažine įranga, frakcionavimas buvo kartą per parą (2 Gy per parą, 5 paros per savaitę, 7 savaitės, bendra dozė – 70 – 72 Gy). Pirminę ligos vietą ir (arba) kaklą buvo leista operuoti bet kuriuo laiku po CST. Visiems docetakseliu gydomos grupės pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais. Šio tyrimo metu TPF gydomiems pacientams pirmaeilė vertinamoji baigtis, t. y. bendro išgyvenamumo

(angl. OS) trukmė, buvo reikšmingai ilgesnė (logaritminis ranginis $p = 0,0058$), negu pacientams, gydomiems PF (OS mediana – atitinkamai 70,6 mėn. ir 30,1 mėn.), mirštamumo rizikos sumažėjimas – 30% (RS = 0,7, 96% PI: 0,54 – 0,9) per stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 41,9 mėn. Antraeilė vertinamoji baigtis, t. y. PFS, rodė ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimą 29% ir išgyvenamumo be ligos reiškinių (PFS) pailgėjimo medianą 22 mėnesiais (TPF gydytų pacientų PFS buvo 35,5 mėn., gydytų PF – 13,1 mėn.). Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (RS: 0,7; 96% PI: 0,56 – 0,9; logaritminis ranginis $p = 0,004$). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu, terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetaxel +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	0,7 (0,54 – 0,9) 0,0058	
PFS 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 atsakas (CR + PR) į chemoterapiją (%) (95% PI) *** p reikšmė	71,8 (65,8 – 77,2) 0,07	64,2 (57,9 – 70,2)
Geriausio bendro atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- spindulinę terapiją] (%) (95% PI) *** p reikšmė	76,5 (70,8 – 81,5) 0,209	71,5 (65,5 – 77,1)

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

* Nekoreguotas logrank testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniais palyginimams

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

DN – duomenys neaktualūs

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio vaistinio preparato 20–115 mg/m² dozėmis. Šio vaistinio preparato farmakokinetikos pobūdis nepriklauso nuo dozės ir atitinka trijų kompartmentų modelį. Pusinis laikas α , β ir γ (galutinė) fazėse yra atitinkamai 4 min., 36 min. ir nuo 11,1 val iki 17,5 val., kai mėginiai imti laikotarpiu iki 24 valandų. Papildomo tyrimo, kuriuo buvo vertinama docetakselio farmakokinetika pacientams skiriant panašias dozes (75–100 mg/m²), tačiau ilgesniu laiko intervalu (22 dienas), metu buvo nustatytas ilgesnis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas (nuo 91 val. iki 120 val.). Paskutinė fazė iš dalies priklauso nuo palyginus lėto docetakselio patekimo iš periferinio kompartamento į kraują.

Pasiskirstymas

100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę infuzavus į veną per valandą, vidutinė didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje būna 3,7 mikrogramo/ml, AUC – 4,6 val./mikrogramai/ml. Vidutinis bendras organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė – 113 litrų. Atskirų žmonių organizme bendras organizmo klirensas skiriasi maždaug 50%. Prie kraujo plazmos baltymų prisijungia daugiau kaip 95% docetakselio.

Eliminacija

¹⁴C žymėto docetakselio kinetika tirta trijų vėžiu sergančių pacientų organizme. Docetakselis per 7 paras išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis po citochromo P450 katalizuojamo tretinio butilo esterio grupės oksidacinio metabolizmo. Su šlapimu ir išmatomis išsiskyrė atitinkamai 6% ir 75% infuzuoto radioaktyvumo. Maždaug 80% su išmatomis išsiskiriančio radioaktyvumo išsiskyrė per pirmas 48 val. vieno svarbiausio neaktyvaus metabolito ir trijų mažiau svarbių neaktyvių metabolitų bei labai mažo kiekio nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Populiacinės docetakselio farmakokinetikos analizė buvo atlikta remiantis farmakokinetika 577 žmonių organizme. Modeliu nustatyti farmakokinetikos parametrai buvo labai panašūs į nustatytus I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nekito priklausomai nuo paciento amžiaus ar lyties.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tirtas nedidelis pacientų skaičius (n=23), kuriems biocheminių tyrimų duomenys rodė lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (ALT, AST kiekis buvo $\geq 1,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą (angl.ULN) ir kartu šarminės fosfatazės kiekis buvo $\geq 2,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą, organizme bendras docetakselio klirensas buvo apytikriai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Lengvas ar vidutinio sunkumo skysčių susilaikymas įtakos docetakselio klirensui neturėjo. Duomenų apie sunkaus skysčių susilaikymo poveikį nėra.

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

Doksorubicino klirensui ir doksorubicino metabolito doksorubicinolio koncentracijai kraujo plazmoje kartu vartojamas docetakselis poveikio nedaro. Kartu vartojamų docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido farmakokinetika nekinta.

Kapecitabinas

I fazės tyrimo metu buvo tiriamas kartu vartojamų kapecitabino ir docetakselio poveikis vienas kito farmakokinetikai. Tyrimo rezultatai rodo, kad kapecitabinas docetakselio farmakokinetikai ($C_{\max}$ ir AUC) įtakos nedaro ir kad docetakselis svarbaus kapecitabino metabolito (5'-DFUR) farmakokinetikos neveikia.

Cisplatina

Kartu su cisplatina vartojamo docetakselio klirensas yra panašus į nustatytą monoterapijos metu. Tuoj pat po docetakselio infuzijos sulašintos cisplatinos farmakokinetika yra panaši į nustatytą monoterapijos metu.

Cisplatina ir 5-fluoruracilas

12 pacientų, sergančių solidiniais augliais ir gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, tyrimo metu nustatyta, kad vaistiniai preparatai vienas kito farmakokinetikai įtakos nedarė.

Prednizonas ir deksametazonas

Prednizono įtaką docetakselio, vartojamo kartu su įprastine premedikacija deksametazonu, farmakokinetikai tirta 42 pacientų organizme. Prednizono poveikio docetakselio farmakokinetikai nepastebėta.

Prednizonas

Nustatyta, kad docetakselio farmakokinetikai prednizonas įtakos nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ar docetakselis gali sukelti kancerogeninį poveikį, netirta.

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

Nepageidaujamas poveikis sėklidėms, toksinio poveikio tyrimų metu pasireiškęs graužikams, rodo, kad docetakselis gali trikdyti vyriškos lyties individų vaisingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80

Bevandenis etanolis

Bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Atidarius flakoną

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Suleidus į infuzijų maišelį

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina tirpinti/skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Jei į infuzijų maišelį medikamento suleidžiama taip, kaip rekomenduojama ir docetakselio infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus 6 valandas. Docetakselio infuzinį tirpalą reikia suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama, infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka nepakitusios iki 48 valandų.

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 ir jos turinys

6 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas žaliu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 1 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

DOCETAXEL KABI yra antinavikinis preparatas, todėl su juo, kaip ir kitais galimai toksiškais preparatais, dirbti ir jo tirpalą ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistinių preparatų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio) DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinio vartojimo, jo vartoti reikia nedelsiant.

Jei flakonas yra laikomi šaldytuve, prieš vartojimą reikia išimti reikalingą dėžutę, kuriuose yra DOCETAXEL KABI koncentrato flakonai, kiekį ir 5 minutes palaikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje. Tinkamai paciento dozei parinkti, gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui flakono. Naudojant graduotą švirkštą, iš flakono aseptinėmis sąlygomis reikia išsiurbti reikalingą DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekį.

Viename DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

Reikalingas DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekis turi būti iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkštas į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo.

Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinių infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.

Infuzijų maišelyje esantį tirpalą reikia laikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje ir suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą, kaip ir kitus parenteriniu būdu vartojamus preparatus, prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jeigu tirpale yra nuosėdų, jį reikia sunaikinti.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo vartoti draudžiama ir jį reikia sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gegužės 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. vasario 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra 80 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato flakone yra 2 ml bevandenio etanolio (1,58 g).

Kiekviename 1 ml yra 520 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

- Operuotino krūties vėžio, metastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų.
- Operuotino krūties vėžio, nemetastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų.

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

Anksčiau citotoksiniais preparatais negydyto lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio monoterapija DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija antraciklinais arba alkilinančiais preparatais, buvo neveiksminga.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su trastuzumabu, jei nustatyta per didelė naviko HER 2 ekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su kapecitabinu, tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinas, buvo neveiksminga.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu ankstesnė chemoterapija buvo neveiksminga.

Anksčiau chemoterapiniais preparatais negydyto neoperuotino lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina.

Prostatos vėžys

Kastracijai atsparaus metastazavusio prostatos vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su prednizonu ar prednizolonu.

DOCETAXEL KABI vartojamas kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT), kartu su prednizonu ar prednizolonu arba be jų, metastazavusiam hormonams jautriam prostatos vėžiui gydyti.

Skrandžio adenokarcinoma

Metastazavusios skrandžio adenokarcinomos, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, jei metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Galvos ir kaklo vėžys

Lokaliam progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos pradinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Docetakseliu galima gydyti tik specializuotuose skyriuose, skirtuose gydyti citotoksine chemoterapija. Preparato galima infuzuoti tik prižiūrint kvalifikuotam priešvėžinės chemoterapijos gydytojui specialistui (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas

Gydant krūties vėžį, nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, skrandžio ar galvos ir kaklo vėžį, galima taikyti 3 parų premedikaciją geriamaisiais kortikosteroidų preparatais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t. y. po 8 mg 2 kartus per parą), išskyrus atvejus, kai yra kontraindikacijų. Premedikaciją reikia pradėti likus parai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį, rekomenduojama premedikacija deksametazonu, kurio 8 mg dozę reikia gerti likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Gydant hormonams jautrų prostatos vėžį, premedikacijai rekomenduojama skirti 8 mg geriamojo deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos, nepriklausomai nuo to, ar kartu vartojamas prednizonas ar prednizolonas (žr. 4.4 skyrių).

Hematotoksinio poveikio pavojui sumažinti profilaktiškai galima vartoti granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF).

Docetakselio į veną infuzuojama kas tris savaites. Infuzijos trukmė – 1 valanda.

Krūties vėžys

Adjuvantiniam operuotino krūties vėžio, apmėmusio limfmazgius, gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji kas 3 savaitės infuzuojama į veną, praėjus 1 val. po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių pavartojimo. Iš viso taikomi 6 tokie gydymo ciklai (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Lokalaus progresavusio arba metastazinio krūties vėžio monoterapijai rekomenduojama docetakselio dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus. Pirmajai terapijai 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė reikia derinti su 50 mg/m² kūno paviršiaus dokсорubicino doze.

Gydant docetakselio ir trastuzumabo deriniu, rekomenduojama 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė infuzuoti kas 3 savaitės, reikiamą trastuzumabo dozę – kas savaitę. Pagrindžiamoji docetakselio tyrimo metu docetakselio buvo pradėta infuzuoti kitą dieną po pirmos trastuzumabo dozės infuzijos. Kitos docetakselio dozės buvo infuzuojamos tuoj pat po trastuzumabo infuzijos, jeigu suleista trastuzumabo dozė buvo toleruojama gerai. Kaip trastuzumabą dozuoti ir vartoti, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Gydant docetakselio ir kapecitabino deriniu, rekomenduojama kas 3 savaitės infuzuoti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė, o kapecitabino skirti gerti po 1250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą (30 min. laikotarpis po valgio) 2 savaites, po kurių daroma savaitės pertrauka. Kaip apskaičiuoti kapecitabino dozė, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nurodyta kapecitabino preparato charakteristikų santraukoje.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientams, kuriems dėl nesmulkialąstelinio plaučių vėžio chemoterapija taikyta nebuvo, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus, o tuoj pat po jos reikia per 30 – 60 min. sulašinti 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė. Pacientams, kuriems ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo platinos preparatas, buvo neveiksminga, rekomenduojama taikyti monoterapiją 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. 5 mg prednizono arba prednizolono dozė reikia gerti 2 kartus per parą nepertraukiamai (žr. 5.1 skyrių).

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m² kas 3 savaites, iš viso skiriami 6 ciklai. Taip pat gali būti skiriama po 5 mg geriamojo prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą be pertraukų.

Skrandžio adenokarcinoma

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama 1 valandos laikotarpiu, o po to per 1 – 3 val. sulašinama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė (abu vaistinius preparatus reikia lašinti tik pirmąją gydymo ciklo parą). Cisplatinos infuziją baigus, reikia per 24 val. nepertraukiamai infuzuoti po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Tokį gydymo ciklą reikia kartoti kas 3 savaitės. Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais bei tinkama hidracija, kadangi infuzuojama cisplatinos. Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais preparatais ir tinkama hidracija (prieš ir po cisplatinos infuzijos). Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti galima taikyti profilaktinį gydymą G-CSF. Tyrimų TAX 323 ir TAX 324 metu visiems docetakseliu gydomiems pacientams buvo taikytas profilaktinis gydymas antibiotikais.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323). Pradžioje neoperuotinos lokaliai progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą. Po jos pirmą gydymo ciklo parą į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos penkias paras iš eilės nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 4 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti spindulinę terapiją.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324). Įvadiniam lokalios progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui (jeigu rezekcija techniškai yra neįmanoma, išgydymo chirurginiu būdu tikimybė yra maža arba jeigu siekiama išsaugoti organą) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą pirmą gydymo ciklo parą. Po jos per 30 min. – 3 val. infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po to nuo pirmos iki ketvirtos gydymo ciklo paros nepertraukiamai infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 3 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti chemo- ir spindulinę terapiją.

Apie cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozės keitimą informacijos pateikta šių preparatų charakteristikų santraukose.

Dozės keitimas gydymo laikotarpiu

Bendrosios pastabos

Docetakselio galima infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius yra ≥ 1500 ląstelių/mm³. Jei pacientui gydymo docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę yra < 500 ląstelių/mm³, atsirado sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, reikia mažinti docetakselio dozę: 100 mg/m² kūno paviršiaus dozę mažinti iki 75 mg/m² kūno paviršiaus, 75 mg/m² kūno paviršiaus dozę – iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Jei minėtas reakcijos atsiranda ir nuo 60 mg/m² kūno paviršiaus dozės, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Adjuvantinis krūties vėžio gydymas

Pacientėms, kurioms krūties vėžiui gydyti taikoma adjuvantinė terapija docetakseliu, doksorubicinu ir ciklofosfamidu (TAC), reikia aptarti pirminę profilaktiką G-CSP.

Pacientėms, kurioms pasireiškė febrilinė neutropenija ir (arba) dėl neutropenijos atsirado infekcinė liga, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu reikia docetakselio dozę mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus (žr.4.4 ir 4.8 skyrius). Jeigu pasireiškia 3-ojo arba 4-ojo laipsnio stomatitas, docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus.

Derinys su cisplatina

Pacientams, kurie pradėdami gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozės ir cisplatinos deriniu ir kuriems ankstesnio gydymo ciklo metu mažiausias trombocitų skaičius buvo < 25000 ląstelių/mm³ arba kuriems pasireiškė febrilinė neutropenija ar sunkus toksinis poveikis ne kraujos sistemai, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu docetakselio dozę reikia mažinti iki 65 mg/m² kūno paviršiaus. Kaip keisti cisplatinos dozę, nurodyta cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su kapecitabinu

- Kaip keisti kapecitabino dozę, nurodyta kapecitabino charakteristikų santraukoje.
- Pacientams, kuriems pirmą kartą atsiranda 2-ojo laipsnio toksinis poveikis, išliekantis iki kito gydymo docetakselio ir kapecitabino deriniu ciklo pradžios, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti visa (100%) įprastine docetakselio dozė.
- Pacientams, kuriems bet kuriuo gydymo ciklo laikotarpiu antrą kartą pasireiškė 2-ojo laipsnio toksinis poveikis arba pirmą kartą atsirado 3-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti 55 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė.
- Jeigu ir po to vėl pasireiškia minėtas toksinis poveikis arba atsiranda bet koks 4-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą docetakseliu reikia nutraukti.

Kaip keisti trastuzumabo dozę, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su cisplatina ir 5-fluorouracilu

Jeigu nepaisant G-CSF vartojimo pasireiškia febrilinės neutropenijos epizodas, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki

60 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu ir po to atsiranda komplikotos neutropenijos epizodų, 60 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 45 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu atsiranda 4-ojo laipsnio trombocitopenija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Kitų gydymo docetakseliu ciklų negalima taikyti tol, kol neutrofilų skaičius netaps > 1500 ląstelių/mm³, trombocitų – > 100000 ląstelių/mm³. Jeigu minėtas toksinis poveikis išsilaiko, gydymą docetakseliu reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamas dozės keitimas dėl toksinio poveikio pacientams, gydomiems docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo (5-FU) deriniu.

Toksinis poveikis	Dozės keitimas
3-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti docetakselio ir 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: nutraukti gydymą.
3-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevertoti. Trečias epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevertoti. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%.

Kaip keisti cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozę, nurodyta šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

Pagrindžiamojo tyrimo metu docetakseliu gydant neoperuotinę lokalią progresavusią kaklo ir galvos karcinomą (angl. *squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN*) pacientams, kuriems pasireiškė komplikauta neutropenija (įskaitant ilgalaikę neutropeniją, febrilinę neutropeniją ar infekciją), šios komplikacijos profilaktikai visų tolesnių gydymo ciklų metu buvo rekomenduota vartoti G-CSF (pvz., 6-15 gydymo ciklo parą).

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atsižvelgiant į docetakselio farmakokinetikos duomenis, gautus gydymo vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze metu, pacientams, kuriems transaminazės (AST arba/ir ALT) kiekis yra daugiau negu 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną normos reikšmę (DLNR) (angl. *Upper limit of the normal range, ULN*) ar šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių bilirubino kiekis kraujo serume didesnis už DLNR ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau negu 3,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 6 kartus didesnis už DLNR, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti galimybės nėra, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR ir bilirubino kiekis daugiau negu vieną kartą didesnis už DLNR, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, duomenų nėra.

Vaikų populiacija

DOCETAXEL KABI saugumas ir efektyvumas, gydant 1 mėnesio ir jaunesnius, kaip 18 metų vaikus, sergančius nosies ir ryklės karcinoma, nenustatytas.

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

Senyvi pacientai

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

Docetakselį derinant su kapecitabinu, 60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinę kapecitabino dozę mažinti ir vartoti 75% įprastos (žr. kapecitabino charakteristikų santrauką).

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas docetakseliui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Jei iki gydymo neutrofilų skaičius < 1500 ląstelių/mm³.
- Sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Gydant docetakselio deriniu su kitais vaistiniais preparatais, taikomos ir pastarųjų vartojimui nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant krūties vėžį arba nesmulkiaštelinį plaučių vėžį, skysčių susilaikymo dažnį ir sunkumą bei padidėjusio jautrumo reakcijų sunkumą gali sumažinti trijų parų premedikacija geriamaisiais kortikosteroidais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t.y. po 8 mg 2 kartus per parą), kurių reikia pradėti gerti, jeigu nėra kontraindikacijų, likus parai iki docetakselio infuzijos. Gydant prostatos vėžį, premedikacijai reikia vartoti po 8 mg deksametazono, likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.2 skyrių).

Kraujo pokyčiai

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija yra neutropenija. Daugiausiai neutrofilų kiekis sumažėja praėjus vidutiniškai 7 paroms po vaistinio preparato infuzijos, tačiau jeigu iki tol buvo taikytas stiprus gydymas, šis intervalas gali būti trumpesnis. Visiems docetakseliu gydomiems pacientams reikia dažnai matuoti visų kraujo ląstelių kiekį. Kitą docetakselio dozę galima infuzuoti tik tada, kai neutrofilų skaičius tampa ≥ 1500 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių).

Jei gydymo docetakseliu metu pasireiškia sunki neutropenija (7 paras arba ilgiau neutrofilų skaičius išlieka < 500 ląstelių/mm³), tolesniems gydymo ciklams rekomenduojama mažinti dozę arba imtis tinkamų simptominių gydymo priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomiems pacientams, kuriems buvo taikytas profilaktinis gydymas G-CSF, febrilinės neutropenijos ir su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo mažesnis. Minėtu deriniu gydomiems pacientams reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF, kad sumažėtų komplikotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) rizika. TCF deriniu gydomus pacientus reikia atidžiai ir nuolat 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-CSF, febrilinė neutropenija ir/ar su neutropenija susijusios infekcijos pasireiškė rečiau. Kad sumažėtų komplikotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams,

kurios gydamos 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).

Virškinimo trakto reakcijos

Atsargiai gydyti rekomenduojama pacientus, kuriems yra neutropenija, ypač atsižvelgiant į virškinimo trakto komplikacijų pasireiškimo riziką. Nors dauguma atvejų atsirado gydymo schemos, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra docetakselis, pirmojo ar antrojo ciklo metu, enterokolitas gali pasireikšti bet kuriuo metu ir gali sukelti mirtį jau pirmąją pasireiškimo dieną. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia ankstyvųjų virškinimo trakto sunkaus toksinio poveikio požymių (žr. 4.2 skyrių, 4.4 skyriaus poskyrį „Hematologinės reakcijos“ ir 4.8 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, ypač pirmos ir antros infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuzuoti, padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų, pvz., veido ir kaklo paraudimas ar lokalizuota odos reakcija, gydymo nutraukti nereikia. Tačiau pasireiškus sunkioms reakcijoms, pvz., sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba generalizuotas išbėrimas (eritema), docetakselio infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir pradėti pacientą tinkamai gydyti. Pacientus, kuriems pasireiškė sunki padidėjusio jautrumo reakcija, gydymo docitakseliu atnaujinti negalima. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį, gali būti padidėjusio jautrumo reakcijos į docetakselį, įskaitant sunkesnę padidėjusio jautrumo reakciją, atsiradimo rizika. Pradedant gydymą docetakseliu, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Odos reakcijos

Buvo pastebėtos lokalizuotos galūnių odos (delnų ir padų) eritemos, susijusios su edema ir vėlesne deskvamacija, atvejų. Buvo pranešimų apie sunkius simptomus, pvz., išbėrimą, po kurio prasidėjo deskvamacija, dėl kurių gydymą docetakseliu reikėjo pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Gauta pranešimų apie su docetakselio vartojimu susijusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), pvz., Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP). Pacientus reikia informuoti, kokie yra sunkių odos sutrikimų požymiai ir simptomai, ir juos atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tokioms reakcijoms būdingų požymių ar simptomų, būtina apsvarstyti gydymo docetakseliu nutraukimą.

Skysčių susilaikymas

Pacientus, kuriems atsiranda sunkus skysčių susilaikymas (pvz., krūtinplėvės eksudacija, širdiplėvės eksudacija arba ascitas), reikia atidžiai ir nuolat 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.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomiems pacientams, kurių kraujo serume transaminazių (ALT ir/arba AST) kiekis yra daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau kaip 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą (angl. *ULN*), yra didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų, pvz., mirties nuo toksinio poveikio (įskaitant sepsį), virškinimo trakto hemoragijos, kuri gali būti mirtina, febrilinės neutropenijos, infekcijos, trombocitopenijos, stomatito ir astenijos, rizika. Dėl to pacientus, kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys (angl. *LFTs*) padidėję, rekomenduojama gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze ir prieš pradedant gydyti bei prieš kiekvieną gydymo ciklą ištirti kepenų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių kraujo serume bilirubino kiekis didesnis už didžiausią leistiną ribą ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau kaip 3,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau, kaip 6 kartus didesnis už didžiausią leistiną ribą, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybių. Tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir bilirubino kiekis daugiau negu 1 kartą didesnis už didžiausią leistiną ribą, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, duomenų nėra.

Inkštų nepakankamumas

Apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos pažeidimas, gydymą docetakseliu duomenų nėra.

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

Kai kuriems pacientams, gydomiems docetakselio ir trastuzumabo deriniu, ypač po chemoterapijos, kurioje buvo vartojamas antraciklinas (doksorubicinas arba epirubicinas), pasireiškė širdies nepakankamumas. Jis gali būti vidutinio sunkumo arba sunkus, ar net susijęs su mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriuos numatoma gydyti docetakselio ir trastuzumabo deriniu, prieš pradedant gydyti reikia ištirti širdies funkciją. Širdies funkciją reikia sekti ir gydymo metu (pvz., kas 3 mėn.), kad būtų galima nustatyti, ar jos funkcija nesutriko. Daugiau informacijos pateikta trastuzumabo charakteristikų santraukoje.

Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (kartais mirtiną), atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama širdies būklę ištirti prieš gydymo pradžią.

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).

Antrasis pirminis vėžys

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį. Antrasis pirminis vėžys (įskaitant ūminę mieloidinę leukemiją, mielodisplazinį sindromą ir ne Hodžkino limfomą) gali pasireikšti po gydymo, kurio metu vienas iš vartotų vaistinių preparatų buvo docetakselis, praėjus keliems mėnesiams ar metams. Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda antrojo pirminio vėžio (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Pranešta apie su docetakseliu susijusio naviko lizės sindromo atvejus po pirmojo arba antrojo ciklo (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems yra naviko lizės sindromo pasireiškimo rizika (pvz., jei yra inkstų funkcijos sutrikimas, hiperurikemija, didelis navikas, greitas progresavimas), būtina atidžiai stebėti. Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama koreguoti dehidrataciją ir didelį šlapimo rūgšties kiekį.

Kitoks poveikis

Vaisingos moterys privalo naudoti kontracepcijos priemones gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrai kontracepcijos priemones privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo (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 adjuvantinio krūties vėžio gydymo metu

Komplikuota neutropenija

Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (ilgalaikė neutropenija, febrilinė neutropenija ar infekcija), reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF ir mažinti docetakselio dozę (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto reakcijos

Ankstyvas pilvo skausmas ir jautrumas, karščiavimas bei viduriavimas su neutropenija ar be jos, gali būti ankstyvieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui požymiai. Juos reikia nustatyti ir nedelsiant gydyti.

Stazinis širdies nepakankamumas (angl. CHF)

Gydymo ir laikotarpiu ir po jo reikia stebėti, ar pacientui neatsirado stazinio širdies nepakankamumo simptomų. Pastebėta, kad pacientams, sergančioms išplitusia į limfmazgius krūties karcinoma ir gydytoms docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (angl. TAC), stazinio širdies nepakankamumo rizika pirmaisiais metais po gydymo yra didesnė (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių (4+)

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių, be ligos reiškinių išgyvento laikotarpio (angl. *Disease-free survival, DFS*) ir bendrojo išgyvenamumo (angl. *Overall survival, OS*) pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas, todėl galutinė duomenų analizė šioms pacientėms TAC palankaus naudos ir rizikos santykio pilnutinai neparodė (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi pacientai

Atsargumo priemonės krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

Apie vyresnių negu 70 metų pacientų gydymą docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu duomenų nėra.

Atsargumo priemonės kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

Iš prostatos vėžio tyrime (TAX 327) dalyvavusių 333 pacientų 209 buvo 65 metų arba vyresni, 68 – vyresni negu 75 metų. Kas 3 savaitės infuzuojamu docetakseliu gydomiems 65 metų arba vyresniems pacientams nagų pokyčių atsirado $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems. Nuo gydymo priklausomo

karščiavimo, viduriavimo, anoreksijos ir periferinės edemos dažnis 75 metų arba vyresniems pacientams buvo $\geq 10\%$ didesnis, negu jaunesniems kaip 65 metų.

Atsargumo priemonės hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui

Iš 545 pacientų, vartojusių docetakselį kas 3 savaites hormonams jautraus prostatos vėžio gydymo tyrimo (STAMPEDE) metu, 296 buvo 65 metų ar vyresni, o 48 pacientai – 75 metų ar vyresni. Docetokselio vartojusiųjų grupėje padidėjusio jautrumo reakcijos, neutropenija, anemija, skysčių susilaikymas, dusulys ir nagų pokyčiai dažniau atsirado ≥ 65 metų pacientams, palyginti su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Nė vienas toks dažnio padidėjimas nepasiekė 10 % skirtumo, lyginant su kontroline grupe. 75 metų ar vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, neutropenija, anemija, viduriavimas, dusulys ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija pasireiškė dažniau (ne mažiau kaip 10 % dažniau).

Atsargumo priemonės skrandžio adenokarcinomos gydymui

Iš skrandžio vėžio tyrime dalyvavusių 300 pacientų (221 jų dalyvavo III fazės tyrime, 79 – II fazės tyrime), gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, 74 buvo 65 metų arba vyresni, 4 – 75 metų arba vyresni. Senyviems pacientams sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis negu jaunesniems. 65 metų arba vyresniems pacientams visų laipsnių letargijos, stomatito bei su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo $\geq 10\%$ didesnis negu jaunesniems. Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomus senyvus pacientus reikia atidžiai stebėti.

Pagalbinės medžiagos

Etanolis

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 395 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v.

Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Toks kiekis gali būti kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Tai reikia turėti omenyje gydant nėščias ar žindamas moteris, vaikus bei didelės rizikos grupės pacientus, pvz., sergančius kepenų ligomis arba epilepsija.

Kadangi šis vaistinis preparatas dažniausiai yra lėtai sulašinamas per 1 valandą, alkoholio poveikis gali susilpnėti.

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Suaugusiųjų atvejų ataskaitos rodo, kad vartojant 35–40 mg/kg kumuliacinę paros dozę, pasireiškė hepatotoksinio poveikio požymiai (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas).

Naujagimiams > 80 mg/kg per parą polisorbato dozės sukėlė sunkų (mirtiną) hepatotoksinį poveikį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, gali keisti kitų vaistinių preparatų poveikį.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra, pavyzdžiui, propileno glikolio ar etanolio, gali lemti etanolio kaupimąsi organizme ir sukelti nepageidaujamus poveikius, ypač mažiems vaikams, turintiems lėtesnį ar pilnai nesusiformavusį metabolizmą.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad docetakselio metabolizmą gali keisti kartu vartojami preparatai, kurie indukuoja arba slopina citochromo P 450 3A fermentą arba kuriuos šis fermentas metabolizuoja (galimas konkurencinis šio fermento slopinimas), pvz., ciklosporinas, ketokonazolas ir eritromicinas. Minėtais vaistiniais preparatais kartu su docetakseliu reikia gydyti atsargiai, kadangi gali pasireikšti reikšminga sąveika.

Jei kartu vartojama CYP3A4 inhibitorių, dėl sumažėjusio metabolizmo gali padidėti docetakselio nepageidaujamų reakcijų dažnis. Jei būtina kartu vartoti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių (pvz.,

ketokonazolo, itrakonazolo, 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 inhibitorias 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 metastazavusiu 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 (> 95%) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Nors oficialių docetakselio sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais tyrimų *in vivo* neatlikta, tačiau tyrimų *in vitro* metu vaistiniai preparatai, kurie stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų (pvz., eritromicinas, difenhidraminas, propranololis, propafenonas, fenitoinas, salicilatai, sulfametoksazolas bei natrio valproatas), įtakos docetakselio prisijungimui prie baltymų nedarė. Deksametazonas docetakselio prisijungimui prie baltymų poveikio nedarė. Docetakselis įtakos digitoksino prisijungimui prie baltymų nedarė.

Kartu vartojami docetakselis, doksirubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeitė. Riboti vieno nekontroliuojamo tyrimo duomenys rodo, kad docetakselis gali sąveikauti su karboplatina. Kartu su docetakseliu vartojamos karboplatinės klirensas buvo 50% didesnis už klirensą, kuris buvo nustatytas, vartojant vien tik karboplatinę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingas moteris ir vyras, vartojančius docetakselį, reikia įspėti, kad nepastotų ir neapvaisintų, o jeigu taip atsitiktų, nedelsdami praneštų gydančiam gydytojui.

Dėl genotoksinio docetakselio poveikio rizikos (žr. 5.3 skyrių) vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrų veiksmingą kontracepcijos metodą privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo.

Nėštumas

Informacijos apie docetakselio vartojimą nėštumo metu nėra. Nustatyta, kad docetakselis yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas triušiams ir žiurkėms. Nėščios moters vartojamas docetakselis (kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai) gali pakenkti vaisiui, todėl nėštumo metu docetakselio vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Docetakselis yra lipofilinė medžiaga, tačiau nežinoma, ar jo išsiskiria su motinos pienu. Dėl nepageidaujamų reakcijų galimybės pasireiškimo krūtimi maitinamam kūdikiui gydymo docetakseliu metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Todėl vyrai, kurie bus gydomi docetakseliu, turi kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, ir nepageidaujamas vaistinio preparato poveikis gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Dėl to pacientai turi būti įspėti apie alkoholio kiekio ir nepageidaujamo vaistinio preparato poveikio įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus bei jiems reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei gydymo metu pasireiškia toks nepageidaujamas poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo suvestinė visų išvardytų indikacijų atveju

Nepageidaujamos reakcijos, kurios, manoma, arba tikriausiai susijusios su docetakseliu, buvo pastebėtos toliau išvardytais atvejais.

- Taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze atitinkamai 1312 ir 121 pacientui.
- Docetakselio ir doksorubicino deriniu gydant 258 pacientus.
- Docetakselio ir cisplatinos deriniu gydant 406 pacientus.
- Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydant 92 pacientus.
- Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydant 255 pacientus.
- Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant 332 pacientus (TAX327) (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- Docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu gydant 1276 pacientus (744 ir 532 atitinkamai TAX 316 ir GEICAM 9805). Nustatyti su gydymu susiję klinikai svarbūs nepageidaujami reiškiniai.
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant skrandžio adenokarcinomą 300 pacientų (221 pacientui III fazės tyrimų metu ir 79 pacientams II fazės tyrimų metu) nustatyti su gydymu susiję klinikai svarbūs nepageidaujami reiškiniai
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant 174 bei 251 pacientą, sergantį galvos ir kaklo vėžiu (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Nepageidaujamos reakcijos apibūdinamos Nacionalinio Vėžio Instituto (NVI) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (3-ojo laipsnio – L3, 3-4 laipsnio – L3/4, 4-ojo laipsnio – L4) ir COSTART bei MeDRA terminais. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažniausios reakcijos, pastebėtos taikant monoterapiją docetakseliu, yra neutropenija (ji buvo laikina, nekumuliacinė, didžiausia neutrofilų skaičiaus sumažėjimo laikotarpio mediana buvo 7 paros po infuzijos, sunkios neutropenijos trukmės mediana [neutrofilų skaičius < 500 ląstelių mm³] – 7 paros), anemija, alopecija, pykinimas, vėmimas, stomatitas, viduriavimas ir astenija. Derinant su kitais hemoterapiniais preparatais, docetakselio nepageidaujami reiškiniai gali būti sunkesni.

Gydymo docetakselio ir trastuzumabo deriniu metu pasireiškė visų laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis buvo $\geq 10\%$. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams, palyginti su gydomais vien docetakseliu, padidėjo sunkaus nepageidaujamo poveikio (angl. SAEs) dažnis (atitinkamai 40% ir 31%) ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamo poveikio dažnis (atitinkamai 34% ir 23%).

Dažniausias ($\geq 5\%$) nuo gydymo priklausomas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs III fazės tyrimų metu docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomoms krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, nurodytas kapecitabino charakteristikų santraukoje.

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 6 gydymo ciklą docetakseliu kartu su ADT ir prednizonu ar

prednizolonu (STAMPEDE tyrimas) metu ir pasireiškę ne mažiau kaip 2 % dažniau gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su kontroline grupe, pateikti naudojant CTCAE sunkumo klasifikacijos skalę.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gydymo docetakseliu metu pasireiškia dažnai, išvardytos toliau.

Imuninės sistemos sutrikimai

Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai pasireiškė per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios ir dažniausiai būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo veido ir kaklo paraudimas, su niežuliu susijęs arba nesusijęs išbėrimas, krūtinės spaudimas, nugaros skausmas, dispnėja ir medikamentinis karščiavimas arba šalčio krėtimas. Sunkios reakcijos pasireiškė hipotenzija ir (arba) bronchų spazmu arba generalizuotu išbėrimu (eritema) (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Pasireiškus sunkiam toksiniam poveikiui periferinei nervų sistemai, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Lengvo arba vidutinio sunkumo sensorinių nervų pažeidimo požymiai yra parestezija, disestezija arba skausmas, įskaitant deginantį. Motorinių nervų pažeidimui daugiausiai būdingas silpnumas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo pastebėtos laikinos odos reakcijos, kurios paprastai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Jos pasireiškė išbėrimu, įskaitant lokalizuotą išbėrimą, daugiausiai ne tik plaštakų ir pėdų (įskaitant sunkų plaštakų ir pėdų sindromą), bet ir rankų, veido ar krūtinės, kuris dažnai buvo susijęs su niežuliu. Išbėrimas paprastai atsiranda per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau būna sunkūs simptomai, pvz., išbėrimas, po kurio prasideda deskvamacija, dėl kurios retais atvejais gydymą docetakseliu reikia pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkus nagų pažeidimas pasireiškė hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmu ir onicholize.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Infuzijos vietos reakcijos, t.y. odos hiperpigmentacija, uždegimas, paraudimas ar sausmė, flebitas, ekstravazacija ir venos patinimas, paprastai būdavo lengvos.

Buvo skysčių susilaikymo, įskaitant periferinę edemą, rečiau - pleuros efuziją, perikardo efuziją, ascitą ir svorio didėjimo atvejų. Periferinė edema paprastai prasideda nuo kojų ir gali tapti generalizuota, susijusi su kūno svorio padidėjimu 3 kg arba daugiau. Atsižvelgiant į dažnį ir sunkumą, skysčių kaupimasis yra kumuliacinis (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją, kurie buvo mirtini (1,7%))	Infekcija, susijusi su 4 laipsnio neutropenija (3/4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%); anemija (3/4 laipsnio – 8,9%)	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	(3/4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 4,1%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 4%); disgeuzija (sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija; hipertenzija; hemoragija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja (sunki – 2,7%)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3/4 laipsnio – 5,9%); nagų pažeidimas (sunkus – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčio susilaikymas (sunkus – 6,5%); astenija (sunki – 11,2%); Skausmas	Infuzijos vietos reakcija; neširdinis krūtinės skausmas (stiprus – 0,4%)	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 5%) 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (< 4%) 3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (< 3%) 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (< 2%)	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukkelto gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo, susijusio su 3/4 laipsnio trombocitopenija, epizodai.

Nervų sistemos sutrikimai

Pastebėta, kad 35,3% pacientų, gydomų 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, pasireiškė neurotoksinis poveikis, kuris per 3 mėn. išnyko savaime.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti: buvo vienas alopecijos, kuri tyrimo pabaigoje išliko, atvejais. 73% odos reakcijų išnyko per 21 parą.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Mediana bendros dozės, dėl kurios gydymą reikėjo nutraukti, buvo didesnė negu 1000 mg/m² kūno paviršiaus, mediana laiko, per kurį išnyko skysčių sankaupa – 16,4 savaitės (svyravimo ribos – 0 - 42 savaitės). Vidutinio sunkumo arba sunkaus skysčio susilaikymo pradžia pacientams, kuriems buvo taikyta premedikacija yra uždelsta (bendros dozės mediana – 818,9 mg/m² kūno paviršiaus), palyginti su pacientais, kuriems premedikacija nebuvo taikyta (bendros dozės mediana 489,7 mg/m² kūno paviršiaus), tačiau tai pastebėta tik kai kuriems pacientams ankstyvųjų gydymo ciklų metu.

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį vien DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 54,2%); anemija (3/4 laipsnio – 10,8%) trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7%)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2,5%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 3,3%); stomatitas (3/4 laipsnio – 1,7%); vėmimas (3/4 laipsnio – 0,8%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Nagų pažeidimas (sunkus – 0,8%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,8%); skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 2%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir doksorubicinu

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

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir cisplatina

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 51,5%); anemija (3/4 laipsnio – 6,9%); trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio- 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 9,6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 7,6%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 6,4%); stomatitas (3/4 laipsnio – 2%)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimas (sunkus – 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%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,7%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (2,1%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (1,3%)	3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (0,5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (0,3%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3/4 laipsnio – 32%); febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją, susijusią su karščiavimu ir gydymu antibiotikais) arba neutropeninis sepsis;	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; dizgeuzija; hipestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Edema dėl limfos stazės	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dispnėja; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas; vėmimas; vidurių užkietėjimas; stomatitas; dispepsija; pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; eritema; išbėrimas; nagų pažeidimai	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija; artralgija; galūnių skausmas; kaulų skausmas; nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija; periferinė edema; pireksija; nuovargis; gleivinės uždegimas; skausmas; liga, panaši į gripą; krūtinės skausmas; šalčio krėtimas	Letargija
Tyrimai	Kūno svorio padidėjimas	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukkelto gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu, 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 dažnas poveikis. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams hematologinio toksiškumo dažnis buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (pagal NVI– BTK kriterijus) 3/4 laipsnio neutropenija pasireiškė atitinkamai 32% ir 22%). Įsidėmėtina, kad tai tikriausiai

nepakankamas įvertinimas, kadangi taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, neutropenija pasireiškė 97% pacientų, 76% ji buvo 4-ojo laipsnio, atsižvelgiant į mažiausią neutrofilų kiekį. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams febrilinės neutropenijos ar neutropeninio sepsio dažnis taip pat buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (atitinkamai 23% ir 17%).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir kapecitabinu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	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	Dizgeuzija (3/4 laipsnio – < 1%); parestezija (3/4 laipsnio – < 1%)	Galvos svaigimas; galvos skausmas (3/4 laipsnio – < 1%); periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3/4 laipsnio – 2%)	Dispėja (3/4 laipsnio – 1%); kosulys (3/4 laipsnio – < 1%); epistaksė (3/4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3/4 laipsnio – 18%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 14%); pykinimas (3/4 laipsnio – 6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 4%); vidurių užkietėjimas (3/4 laipsnio – 1%); pilvo skausmas (3/4 laipsnio – 2%); dispepsija	Viršutinės pilvo dalies skausmas; burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Plaštakų 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/silpnumas (3/4 laipsnio – 5%); periferinė edema (3/4 laipsnio –	Letargija; skausmas

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	1%)	
Tyrimai		Kūno svorio sumažėjimas; 3/4 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas (9%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir prednizonu arba prednizolonu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (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		Jautrumo padidėjimas (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 padidėjimas (3/4 laipsnio – 0,6%)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3/4 laipsnio – 0,3%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3/4 laipsnio – 0%) Dispėja (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/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%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,6%)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant DOCETAXEL KABI 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT didelės rizikos lokaliai progresavusio ar metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui (STAMPEDE tyrimas), sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 12 %) Anemija Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio – 15 %)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1 %)
Endokrininiai sutrikimai		Cukrinis diabetas (3-4 laipsnio – 1%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija
Psichikos sutrikimai	Nemiga (3 laipsnio – 1 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (≥ 3 laipsnio – 2 %) ^a Galvos skausmas	Svaigulys
Akių sutrikimai		Matomo vaizdo neryškumas
Širdies sutrikimai		Hipotenzija (3 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (3 laipsnio – 1 %) Kosulys (3 laipsnio – 0 %) Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3 laipsnio – 1 %)	Faringitas (3 laipsnio – 0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3 laipsnio – 3 %) Stomatitas (3 laipsnio – 0 %) Vidurių užkietėjimas (3 laipsnio – 0 %) Pykinimas (3 laipsnio – 1 %) Dispepsija Pilvo skausmas (3 laipsnio – 0 %) Dujų kaupimasis žarnyne	Vėmimas (3 laipsnio – 1 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3 laipsnio – 3 %) ^a Nagų pažeidimai (3 laipsnio – 1 %)	Išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 2 %) Į gripą panašūs simptomai (3 laipsnio – 0 %) Astenija (3 laipsnio – 0 %) Skysčių susilaikymas	Karščiavimas (3 laipsnio – 1 %) Burnos kandidamikozė Hipokalcemija (3 laipsnio – 0 %) Hipofosfatemija (3-4 laipsnio – 1 %) Hipokalemija (3 laipsnio – 0 %)

^a GETUG AFU15 tyrimo duomenys

Lentelėje pateiktos pacienčių, sergančių į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, gydomų 75 mg/m² kūno paviršiaus DOCETAXEL KABI doze kartu su dokсорubicinu ir ciklofosfamidų, nepageidaujamos reakcijos ir bendri adjuvantinio gydymo duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3/4 laipsnio – 2,4%); infekcinė liga dėl neutropenijos (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 – NA)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 1,5%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3/4 laipsnio – 0,6%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – <0,1%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0%)	Sinkopė (3/4 laipsnio – 0%); neurotoksinis poveikis (3/4 laipsnio – 0%); mieguistumas (3/4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3/4 – < 0,1%)	Ašarojimo sutrikimas (3/4 laipsnio – 0,1%)	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,2%)	
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujagyslių išsiplėtimas (3/4 laipsnio – 0,5%)	Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0%); flebitas (3/4 laipsnio – 0%)	Edema dėl limfos stazės (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		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	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	Amenoreja (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN))		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3/4 laipsnio – 10,0%); karščiavimas (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN)); periferinė edema (3/4 laipsnio – 0,2%)		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%); kūno svorio sumažėjimas (3/4 laipsnio – 0,2%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu bei gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su doksorubicinu ir cuklofosfamidu, aprašymas

Nervų sistemos sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 84 pacientėms (11,3%) TAC grupėje ir 15 pacienčių (2%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 10 pacienčių (1,3%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,3%) FAC grupėje. Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 10 pacienčių (1,9%) TAC grupėje ir 4 pacientėms (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 3 pacientėms (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Širdies sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad 26 pacientams (3,5%) TAC grupėje ir 17 pacientų (2,3%) FAC grupėje pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Visiems abiejų grupių pacientams, išskyrus vieną pacientą, stazinis širdies nepakankamumas pasireiškė praėjus daugiau, kaip 30 parų po gydymo. TAC ir FAC grupėse dėl stazinio širdies nepakankamumo mirė, atitinkamai, 2 ir 4 pacientai. Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) stazinio širdies nepakankamumo atvejų TAC grupėje nebuvo ir viena TAC grupės pacientė mirė nuo dilatacinės kardiomiopatijos, o FAC grupėje stazinis širdies nepakankamumas išliko 1 pacientei (0,2%).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad per stebėjimo laikotarpį 687 pacientams iš 744 (92,3%), gydytiems TAC ir 645 pacientams iš 736 (87,6%), gydytiems FAC, chemoterapijos pabaigoje alopecija išliko.

Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) alopecija išliko 29 pacientams TAC grupėje (3,9 %) ir 16 pacientų FAC grupėje (2,2 %).

Tyrimo GEICAM 9805 metu alopecija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 49 pacientams (9,2%) TAC grupėje ir 35 pacientams (6,7%) FAC grupėje. Alopecija, susijusi su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu ir prasidėjusi ar pasunkėjusi stebėjimo laikotarpiu, pasireiškė 42 pacientams (7,9%) TAC grupėje ir 30 pacienčių (5,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) alopecija išliko 3 pacientams (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 202 pacientams iš 774 (27,2%) TAC grupėje ir 125 pacientams iš 736 (17,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) amenorėja išliko 121 pacientei iš 774 (16,3%) TAC grupėje ir 86 pacientams (11,7%) FAC grupėje. Tyrimo GEICAM 9805 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 18 pacienčių (3,4%) TAC grupėje ir 5 pacientams (1,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) amenorėja išliko 7 pacientams (1,3%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 119 pacienčių iš 774 (16,0%) TAC grupėje ir 23 pacientams iš 736 (3,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė edema išliko 19 pacienčių (2,6%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,5%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 11 pacienčių iš 774 (1,5%) TAC grupėje ir 1 pacientei iš 736 (0,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) limfedema išliko 6 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,1%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 236 pacientams iš 774 (31,7%) TAC grupėje ir 180 pacienčių iš 736 (24,5%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) astenija išliko 29 pacientams (3,9%) TAC grupėje ir 16 pacienčių (2,2%) FAC grupėje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) TAC grupėje periferinės edemos atvejų nebuvo, o FAC grupėje ji išliko 1 pacientei (0,2%).

Limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 5 pacientams (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 12 pacienčių (2,3%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientams (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija/Mielodisplazinis sindromas

Po tyrimo TAX316 10 metų stebėjimo laikotarpio, ūminė leukemija pasireiškė 3 iš 744 pacienčių (0,4%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacienčių (0,1%) FAC grupėje. Viena TAC grupės pacientė (0,1%) ir 1 FAC grupės pacientė (0,1%) mirė nuo ūminės mieloleukemijos stebėjimo laikotarpiu (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai). Mielodisplazinis sindromas buvo nustatytas 2 iš 744 pacienčių (0,3%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacienčių (0,1%) 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.

Neutropenijos 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-CSF, kai jo vartojimas tapo privalomas TAC gydytų pacientų grupėje – GEICAM tyrimas.

Pacientų, gydomų TAC ir pirminei profilaktikai vartojusių arba nevartojusių G-CSF, pasireiškusių neutropenijos komplikacijos, duomenų rezultatai (GEICAM 9805)

	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai nevartojo G-CSF (n=111) n (%)	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai vartojo G-CSF (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)
Neutropenijos sukelta infekcija (3/4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lentelėje pateikti skrandžio adenokarcinomos gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su su cisplatina ir 5–fluorouracilu, nepageidaujamo poveikio duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Su neutropenija susijusi infekcija; infekcinė liga (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	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2,3%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%)
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 1%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%)	Išbėrimas, niežulys (3/4 laipsnio – 0,7%); nagų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,7%);

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
		odos eksfoliacija (3/4 laipsnio – 0%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 19%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 2,3%); skysčio susilaikymas (sunkus/gyvybei pavojingas – 1%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientams sergantiems skrandžio adenokarcinoma ir gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nepaisant G-KSF vartojimo, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 17,2% ir 13,5% gydomų pacientų. Antrinė profilaktika G-KSF taikyta 19,3% pacientų (10,7% ciklų). Iš pacientų, kuriems buvo taikomas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 12,1% ir 3,4%, iš pacientų, kuriems toks gydymas nebuvo taikytas – atitinkamai 15,6% ir 12,9% (žr. 4.2 skyrių).

Lentelėje pateikti galvos ir kaklo vėžio gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina bei 5- fluorouracilu nepageidaujamo poveikio duomenys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 6,3%); su neutropenija susijusi infekcija		
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		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija; periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3/4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3/4 laipsnio – 0,6%)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 0,6%); stomatitas (3/4 laipsnio – 4%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 2,9%) vėmimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	Vidurių užkietėjimas; ezofagitas/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 0,6%); pilvo skausmas; dispepsija; virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,6%);	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (L 3/4 – 10,9%)	Niežtintis išbėrimas; odos sausmė; 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%); skysčio susilaikymas; edema		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas	

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 324)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3/4 laipsnio – 3,6%)	Su neutropenija susijusi infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio 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%); febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Jautrumo padidėjimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 12%)		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija (3/4 laipsnio – 0,4%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas	Konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 2%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimas
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/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 12%); vidurių užkietėjimas (3/4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3/4 laipsnio – 0,8%); virškinimo trakto skausmas (3/4 laipsnio – 1,2%); virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%); niežtintis išbėrimas	Odos sausmė; odos deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 4%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 3,6%); skysčio susilaikymas (3/4 laipsnio – 1,2%); edema (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Kūno svorio sumažėjimas		Kūno svorio padidėjimas

Poveikis, nustatytas medikamentu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (įskaitant cistas ir polipus)

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio (dažnis nežinomas), įskaitant ne Hodžkino limfomą, atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį.

Pagrindinių krūties vėžio gydymo TAC schema klinikinių tyrimų metu pranešta apie ūminę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą (dažnis nežinomas).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Pastebėti kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir kitokių nepageidaujamų kraujo reakcijų atvejai. Buvo diseminuoto intravaskulinio krešėjimo (angl. DIC), dažnai susijusio su sepsiu ar įvairių organų funkcijos nepakankamumu, atvejų.

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo keli atvejai anafilaksinio šoko, kartais net mirtino.

Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą (dažnis nežinomas) docetakseliu gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo docetakseliu metu retais atvejais atsirado traukulių arba ištiko laikinas sąmonės praradimas. Tokių reakcijų kartais kildavo docetakselio infuzijos metu.

Akių sutrikimai

Buvo paskelbta apie retus laikinus regos sutrikimus (blykčiojimą, šviesos žybčiojimą, skotomą), paprastai pasireiškusių vaistinio preparato infuzijos metu ir susijusių su padidėjusio jautrumo reakcija. Infuziją nutraukus, toks poveikis išnykdavo. Retais atvejais pasireiškė ašarojimas, susijęs arba nesusijęs su konjunktyvitu, bei ašarų latakų obstrukcija, lėmusi gausų ašarojimą. Gauta pranešimų apie cistinės geltonosios dėmės edemos (GDE) atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Pranešta apie retais atvejais pasireiškusių toksinį poveikį ausims, klausos sutrikimą ir (arba) apkurimą.

Širdies sutrikimai

Pranešta apie retus miokardo infarkto atvejus.

Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (dažnis nežinomas), kuri kai kuriais atvejais buvo mirtina, atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido.

Kraujagyslių sutrikimai

Yra pranešimų apie retus venų tromboembolijos atvejus.

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 būdavo mirtini. Pacientams, kuriems tuo pačiu metu buvo taikomas spindulinis gydymas, retais atvejais pasireiškė spindulinis pneumonitas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Retais atvejais pasireiškė enterokolitas, įskaitant kolitą, išeminį kolitą ir neutropeninį enterokolitą, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas).

Retais atvejais pasireiškė dehidratacija dėl poveikio virškinimo traktui, įskaitant enterokolitą ir virškinimo trakto perforaciją.

Retais atvejais stebėtas žarnų nepraeinamumas ar obstrukcija.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai retais atvejais pasireiškė hepatitas, kuris kartais buvo mirtinas, daugiausiai pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi dar prieš pradedant gydyti.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams pasireiškė raudonosios odos vilkligės, pūsulinio išbėrimo, pvz., daugiaformės eritemos, ir sunkių odos nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), atvejų. Buvo į sklerodermiją panašių pokyčių, prieš kuriuos paprastai pasireiškė periferinė edema dėl limfos stazės. Gauta pranešimų apie negrįžtamos alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Paskelbta apie inkstų nepakankamumo ir pažeidimo atvejus. Apie 20% iš jų negrėsė ūminio inkstų nepakankamumo rizika, pvz., kaip kad kartu vartojant nefrotoksinių vaistinių preparatų ar sergant virškinimo trakto sutrikimu.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

Buvo stebėtas injekcijos vietos reakcijos atsinaujinimas (odos reakcijos pasikartojimas ankstesnės ekstravazacijos vietoje po docetakselio suleidimo kitoje vietoje) ankstesnės ekstravazacijos vietoje (dažnis nežinomas).

Skysčių susilaikymas nebuvo susijęs su ūmine oligurija ar hipotenzija. Buvo retų dehidracijos ir plaučių edemos atvejų.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Gauta pranešimų apie elektrolitų pusiausvyros sutrikimo atvejus. Gauta pranešimų apie hiponatremijos atvejus, kurie dažniausiai pasireiškė kartu su dehidratacija, vėmimu ir pneumonija. Buvo hipokalemijos, hipomagnezemijos ir hipokalcemijos atvejų, paprastai susijusių su virškinimo trakto sutrikimais, ypač viduriavimu. Pranešta apie naviko lizės sindromo, kuris gali būti mirtinas, atvejus (dažnis nežinomas).

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Pranešta apie vartojant docetakselio pasireiškusio miozito atvejus (dažnis nežinomas).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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 kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešta apie kelis perdozavimo atvejus. Docetakselio priešnuodis nežinomas. Preparato perdozavus, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje, atidžiai ir nuolat stebint gyvybines funkcijas. Perdozavimo atveju tikėtinas nepageidaujamų reiškinių sustiprėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos – kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Nustačius perdozavimą, pacientą reikia nedelsiant pradėti taikyti gydyti G-KSF, prireikus – ir simptominio gydymo priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs preparatai, taksanai, ATC kodas: L01CD 02

Veikimo mechanizmas

Docetakselis yra antinavikinis vaistinis preparatas, kuris skatina tubulino jungimąsi į stabilius mikrovamzdelius ir slopina jų iširimą. Dėl tokio poveikio gerokai sumažėja laisvo tubulino kiekis. Įtakos protofilamentų skaičiui docetakselio prisijungimas prie mikrovamzdelių nedaro.

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

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų *in vitro* metu docetakselis darė citotoksinį poveikį įvairioms graužikų ir žmonių navikinių ląstelių linijoms ir ką tik pašalintoms žmogaus navikų ląstelėms klonogeninių tyrimų metu. Ląstelėse atsiranda didelė docetakselio koncentracija ir jose šis vaistinis preparatas išlieka ilgai. Be to, nustatyta, kad docetakselis veikia kai kurias (bet ne visas) ląstelių linijas, kuriose labai stipriai išreikšta glikoproteino P ekspresija (ją koduoja naviko atsparumą daugeliui vaistinių preparatų lemiantis genas). *In vivo* docetakselio poveikis nepriklauso nuo jo vartojimo tvarkos ir jam būdingas platus tyrimais nustatyto antinavikinio aktyvumo spektras prieš progresavusius graužikų navikus ir persodintus žmogaus navikus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

Adjuvantinė terapija DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgius apėmęs krūties vėžys (TAX 316)

Docetakselio vartojimą adjuvantinei 18 – 70 metų pacienčių, sergančių operuotinu limfmazgius apėmusiu krūties vėžiu, kurių būklė pagal *Karnofsky* skalę (KPS) $\geq 80\%$, terapijai paremia daugiacentriai atviru būdu atlikti atsitiktinių imčių tyrimai. Suskirstčius pagal apimtų limfmazgių skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, į veną infuzuojama per valandą po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių (TAC grupė), arba 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino doze, po kurios infuzuojama 500 mg/m² kūno paviršiaus fluorouracilo doze ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido doze (FAC grupė). Abu dozavimo būdai buvo taikomi kas 3 savaitės šešis ciklus. Docetakselio dozė buvo infuzuojama į veną per valandą, kitų vaistinių preparatų dozė buvo švirkščijama iš karto (angl. *bolus*) į veną pirmą gydymo ciklo parą. Pacientams, kuriems pasireiškė komplikauta neutropenija (febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija) buvo taikoma antrinė profilaktika G-CSF. TAC grupės pacientams nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotiku, t. y. jie 10 parų iš eilės gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamą kitą antibiotiką). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurių krūties vėžyje buvo estrogenų ir (arba) progesterono receptorių, 5 metus iš eilės vartojo po 20 mg tamoksifeno per parą. Adjuvantinė radioterapija buvo skiriama laikantis gydymo įstaigoje galiojančių nurodymų ir buvo taikyta 69% pacientų iš TAC grupės ir 72% iš FAC grupės. Buvo atlikti du tarpiniai ir vienas galutinis tyrimas.

Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 išgyvenamumo be ligos reiškinių (angl. *DFS*) 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 ligos reiškinių arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis (angl. *DFS*), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (angl. *OS*).

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 96 mėn., atlikta galutinė analizė.

Nustatyta, kad TAC grupės pacientų išgyvenamumo be ligos reiškinių trukmė buvo reikšmingai ilgesnė negu FAC grupės. Dešimtaisiais metais ligos recidyvų dažnis TAC grupės pacientams buvo mažesnis negu FAC grupės (atitinkamai 39% ir 45%), t. y. absoliuti rizika sumažėjo 6% ($p = 0,003$). Bendras TAC grupės pacientų išgyvenamumas dešimtaisiais metais taip pat buvo reikšmingai didesnis negu FAC grupės (atitinkamai 76% ir 69%), t. y. absoliuti mirties rizika sumažėjo 7% ($p = 0,002$).

Kadangi pacienčių, kurioms buvo metastazės į limfmazgius (4+), santykis DFS ir OS buvo statistiškai nereikšmingas, todėl naudos ir rizikos santykis TAC grupės pacientėms galutinėje analizėje nepateiktas.

Apskritai, tyrimo rezultatai rodo teigiamą naudos ir rizikos santykį TAC lyginant su FAC grupių gydymo rezultatais.

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

Pacienčių poaibiai	Pacienčių skaičius	Išgyvenamumas be ligos reiškinių			Bendras išgyvenamumas		
		Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=	Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=
Apimtų 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	0,67–1,112	0,2746

* Mažesnis už vienetą RS rodo, kad gydymas TAC, palyginti su gydymu FAC, yra susijęs su ilgesne išgyvenamumo trukme tiek be ligos reiškinių, tiek bendru išgyvenamumu.

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgių neapėmęs krūties vėžys ir kurioms reikia taikyti chemoterapiją (GEICAM 9805)

Atviru būdu atlikto daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu adjuvantinei terapijai buvo vartojama DOCETAXEL KABI pacientėms, sergančioms operuotinu limfmazgių neapėmusiu krūties vėžiu, tinkamų spindulinei terapijai. Atsitiktinių imčių metodika buvo taikyta 1060 pacienčių, kurioms DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota po valandos po doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² (TAC grupės 539 pacientai) kūno paviršiaus dozės pavartojimo, arba doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės, pavartotos po fluorouracilo 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės (521 pacientė FAC grupėje), kaip adjuvantinis gydymas operuotino į limfmazgius nemetastazavusio krūties vėžio didelės atkričio rizikos pagal 1998 St.Gallen kriterijus: (auglio dydis > 2 cm ir (arba) negatyvus ER ir PR ir (arba) didelis histologinis/branduolių laipsnis (2 -3 laipsnis) ir (arba) jaunesnis, kaip 35 metai, pacientėms.

Abu gydymo būdai buvo taikomi vieną kartą per 3 savaites 6 ciklą laikotarpiu. DOCETAXEL KABI infuzijos trukmė – 1 valanda, visi kiti vaistiniai preparatai vartojami į veną pirmą parą kas tris savaites. Atsitiktiniu būdu atrinkus 230 pacienčių, TAC grupės pacientėms buvo atlikta pirminė profilaktika G-CFS. Pacientėms, kurios pirminei profilaktikai vartojo G-CFS, 4 laipsnio neutropenija, febrilinė neutropenija ir su neutropenija susijusi infekcija sumažėjo (žr. 4.8 skyrių). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurioms nustatyta ER+ ir (arba) PgR+ tumoras ne ilgiau kaip 5 metus vartojo tamoksifeno 20 mg vieną kartą per parą. Adjuvantinė spindulinė terapija laikantis gydymo įstaigos nuorodų buvo taikoma 57, 3% pacienčių, gydomų TAC ir 51, 2% pacienčių, gydomų FAC.

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 reiškinių išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkričio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68; PI 95% (0,49–0,93; p=0,01). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkričio 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; PI 95% (0,46–1,26; p= 0,29). Vis dėlto, 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 nemetastazavusiu krūties vėžiu, poaibio adjuvantinės terapijos analizė (Numatytų gydyti pacienčių analizės duomenys)

Pacientų poaibis	Pacientų skaičius TAC grupėje	Išgyvenamumas, be ligos reiškinių	
		Rizikos santykis*	PI 95%
Bendras	539	0,68	0,49–0,93
1 Amžiaus kategorija			
< 50 metų	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 metų	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
Hormoninių receptorių reikšmės			
Negatyvūs	195	0,7	0,45–1,1
Pozityvūs	344	0,62	0,4–0,97
Auglio dydis			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinio skirstymo laipsniai			
1 laipsnis (įskaitant neįvertintą)	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
Menopauzės reikšmės			
Premenopauzė	285	0,64	0,40–1
Postmenopauzė	254	0,72	0,47–1,12

*rizikos santykis (TAC/FAC), jei jis mažesnis, kaip 1, vadinasi, TAC, lyginant su FAC, yra susijęs su ilgesniu išgyvenamumu, neesant ligos progresavimui.

Pacienčių, atrinktų pagal 2009 St.Gallen chemoterapijos kriterijus – (ITT populiacija) išgyvenamumo be ligos reiškinių poaibio analizė. Tyrimo rezultatai pateikti lentelėje

	TAC	FAC	Rizikos santykis (TAC/FAC)	
Poaibis	(n = 539)	(n = 521)	(PI 95%)	p reikšmės

	TAC	FAC	Rizikos santykis (TAC/FAC)	
Poaibis	(n = 539)	(n = 521)	(PI 95%)	p reikšmės
Indikacijos chemoterapijai ^a				
Ne	18/214	26/227	0,796	0,4593
Taip	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC – docetakselis, doksorubicinas ir ccklofosfamidai

FAC – 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI – Pasikliautinumo intervalas

ER – estrogeniniai receptoriai

PR – progesteroniniai receptoriai

aER/PR- neigiamas arba 3 laipsnio auglys, arba auglys didesnis kaip 5 cm.

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

Gydymas vien tik DOCETAXEL KABI

Atlikti du III fazės atsitiktinių imčių palyginamieji tyrimai, kuriuose dalyvavo metastaziniu krūties vėžiu sergantys pacientai, iš kurių 326 buvo neveiksmingas ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistinėmis preparatais, 392 – antraciklinais. Rekomenduojama docetakselio dozė buvo infuzuojama rekomenduojama tvarka: 100 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistinėmis preparatais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis lygintas su doksorubicino (75 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės).

Docetakselis, palyginti su doksorubicinu, didino atsako dažnį (atitinkamai 52% ir 37%, p = 0,01) ir trumpino laiką iki atsako pasireiškimo (atitinkamai 12 savaičių ir 23 savaitės, p = 0,007), tačiau neveikė bendros išgyvenamumo trukmės (atitinkamai 15 mėn. ir 14 mėn., p = 0,38) ir laiko iki ligos progresavimo (atitinkamai 27 savaitės ir 23 savaitės, p = 0,54). Trys docetakseliu gydyti pacientai (2%) gydymą docetakseliu nutraukė dėl skysčio susilaikymo ir 15 pacientų (9%) nutraukė doksorubicino vartojimą dėl toksinio poveikio širdžiai (3 pacientai mirė nuo stazinio širdies nepakankamumo).

Pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis buvo lygintas su mitomicino C (12 mg/m² kūno paviršiaus kas 6 savaitės) ir vinblastino (6 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės) derinio poveikiu. Docetakselis didino atsako dažnį (33%, palyginti su 12%, p < 0,0001), ilgino laikotarpį iki ligos progresavimo (19 savaičių, palyginti su 11 savaičių, p = 0,0004) ir bendro išgyvenamumo trukmę (11 mėn., palyginti su 9 mėn., p = 0,01).

Šių dviejų III fazės klinikinių tyrimų metu docetakselio saugumas buvo panašus į nustatytą II fazės tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Atviru būdu atlikto III fazės daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu progresavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms, anksčiau gydytoms chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, docetakselio monoterapijos veiksmingumas buvo lygintas su paklitakselio poveikiu. 449 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama į veną per valandą, arba 175 mg/m² kūno paviršiaus paklitakselio doze, infuzuojama į veną per 3 val. Tiek vienas, tiek kitas gydymo būdas buvo taikomas kas 3 savaitės.

Docetakselis, palyginti su paklitakseliu, ilgino laikotarpio medianą iki ligos progresavimo (atitinkamai 24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; p < 0,01) bei bendro išgyvenamumo trukmę (atitinkamai 15,3 mėn. ir 12,7 mėn., p = 0,03), tačiau pirmaeilės vertinamosios baigties t. y. bendro atsako dažnio, neveikė (atitinkamai 32% ir 25%; p = 0,1). Docetakseliu gydomoms pacientėms 3/4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis, negu gydomiems paklitakseliu (atitinkamai 55,4% ir 23%).

Gydymas DOCETAXEL KABI ir doksorubicino deriniu

Atliktas didelės apimties III fazės atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios anksčiau negydytu metastaziniu krūties vėžiu. Tiriamosios buvo suskirstytos į grupes gydyti doksorubicino (50 mg/m² kūno paviršiaus) ir docetakselio (75 mg/m² kūno paviršiaus) deriniu (AT grupė) arba doksorubicino (60 mg/m² kūno paviršiaus) ir ciklofosfamido (600 mg/m² kūno paviršiaus) deriniu (AC grupė). Abiejų grupių pacientėms vaistinių preparatų buvo infuzuojama pirmą kiekvieno 3 savaitių gydymo ciklo parą.

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo (angl. *TTP*) buvo reikšmingai ilgesnis negu AC grupės ($p = 0,0138$). AT grupės pacientų *TTP* mediana buvo 37,3 savaitės (95% PI: 33,4 - 42,1), AC grupės pacientų – 31,9 savaitės (95% PI: 27,4-36).
- AT grupės pacientų bendras atsako dažnis (angl. *ORR*) buvo reikšmingai didesnis už AC grupės ($p = 0,009$). AT grupės pacientų *ORR* buvo 59,3% (95% PI: 52,8 - 65,9), AC grupės pacientų – 46,5% (95% PI: 39,8 - 53,2%).

Šio tyrimo metu AT grupės, palyginti su AC grupės, pacientėms dažniau pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (atitinkamai 33,3% ir 10%), infekcinė liga (atitinkamai 8% ir 2,4%), viduriavimas (atitinkamai 7,5% ir 1,4%), astenija (atitinkamai 8,5% ir 2,4%) ir skausmas (atitinkamai 2,8% ir 0%). Tačiau AC grupės pacientėms dažniau pasireiškė sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus toksinis poveikis širdžiai: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 20\%$ (atitinkamai 13,1% ir 6,1%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 30\%$ (atitinkamai 6,2% ir 1,1%). Dėl toksinio vaistinių preparatų poveikio mirė viena AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir keturios AC grupės pacientės (viena nuo sepsinio šoko, trys – nuo stazinio širdies nepakankamumo).

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

Gydymas DOCETAXEL KABI ir trastuzumabo deriniu

Gydymas docetakselio ir trastuzumabo deriniu tirtas metastaziniu krūties vėžiu su HER 2 ekspresija sergančioms pacientėms, kurioms chemoterapija dėl metastazinės ligos anksčiau taikyta nebuvo. 187 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su trastuzumabu arba be jo. 60% tiriamųjų anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo antraciklinas. Docetakselio derinys su trastuzumabu buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar pacientui anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija antraciklinu, ar ne. Šio pagrindžiamojo tyrimo metu HER 2 buvimas buvo nustatytas imunohistochemijos (IHC) būdu. Maža pacienčių dalis buvo tirta fluorescencine *in situ* hibridizacija (FISH). 87% šiame tyrime dalyvavusių pacientų liga IHC duomenimis buvo 3+, 96% – IHC duomenimis 3+ ir (arba) FISH teigiami. Veiksmingumo rezultatai patekti toliau esančioje lentelėje.

Parametras	Docetakselis ir trastuzumabas derinys 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)	5,1 (4,4 – 6,2)
TTP mediana (mėn.) (95% PI)	10,6 (7,6 – 12,9)	5,7 (5 – 6,5)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėn.) (95% PI)	30,5 ² (28,8 – ne)	22,1 ² (17,6 – 28,9)

TTP – laikas iki ligos progresavimo;

ne – reiškia, kad jo negalima buvo apytikriai apskaičiuoti arba jis nepasiektas.

¹ Visos analizės (numatytų gydyti pacientų) duomenys.

² Apskaičiuota išgyvenamumo trukmės mediana.

Gydymas DOCETAXEL KABI ir kapecitabino deriniu

Lokalaus progresavusio ar metastazinio krūties vėžio gydymą docetakselio ir kapecitabino deriniu po neveiksmingo gydymo citotoksinais preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, nurodo vieno daugiacentrio III fazės atsitiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo duomenys. Šio tyrimo metu 255 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo atrinktos gydyti doksitacelio (75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės) ir kapecitabino (po 1 250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą 2 savaitės, po to – savaitės pertrauka) deriniu, 256 – vien docetakseliu (100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių išgyvenamumas buvo geresnis ($p = 0,0126$). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 442 paros, gydymų vien docetakseliu – 352 paros. Bendras objektyvaus atsako dažnis visoje atsitiktinių imčių būdu parinktoje populiacijoje (tyrėjo vertinimu) buvo toks: gydytų docetakselio ir kapecitabino deriniu – 41,6%, gydytų vien docetakseliu – 29,7% ($p = 0,0058$). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių ($p < 0,0001$). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo buvo 186 paros, gydymų vien docetakseliu – 128 paros.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija kartu su spinduline terapija arba be jos

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti pacientai, duomenys rodo, kad 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomų pacientų laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis, palyginti su pacientais, kuriems taikoma geriausia palaikomoji priežiūra (angl. BSC) (atitinkamai 12,3 savaitės ir 7 savaitės). Docetakseliu gydytų pacientų vienerių metų išgyvenamumas taip pat buvo reikšmingai didesnis nei BSC grupės pacientų (atitinkamai 40% ir 16%). Be to, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomiems pacientams, palyginti su tais, kuriems buvo taikoma BCS, reikėjo mažiau morfino grupės analgetikų ($p < 0,01$), nemorfininių analgetikų ($p < 0,01$), kitokių nuo ligos priklausomų vaistinių preparatų ($p < 0,06$) ir radioterapijos ($p < 0,01$). Bendras pacientų, kurių būklė buvo galima įvertinti, atsako dažnis buvo 6,8%, atsako trukmės mediana – 26,1 savaitės.

Pacientų, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, gydymas DOCETAXEL KABI ir platinos preparato deriniu

III fazės tyrime dalyvavo 1218 neoperuotinu III B ar IV stadijos nesmulkialąstelinis plaučių vėžiu (angl. NSCLV) sergantys pacientai, kurių KPS rodmuo buvo 70% arba didesnis ir kuriems nuo minėtos ligos chemoterapija anksčiau taikyta nebuvo. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba kas 3 savaitės per valandą į veną infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) doze, po kurios tuoj pat per 30 – 60 min. buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (TCis) dozė, arba kas 3 savaitės į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su karbolatina (AUC 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.), arba vinorelbino (V) (jo 25 mg/m² kūno paviršiaus dozė suleidžiama į veną per 6 – 10 min. 1, 8, 15 ir 22 gydymo ciklo parą) ir cisplatinos (jos 100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuojama po vinorelbino pirmą gydymo ciklo parą) deriniu (VCis) kas 4 savaitės.

Dviejų grupių pacientų išgyvenamumo, vidutinio laikotarpio iki ligos progresavimo ir atsako dažnio duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinės analizės duomenys
Bendras išgyvenamumas			

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinės analizės duomenys
(Pirmaeilė vertinamoji baigtis): Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana išgyvenamumas 1 metus (%)	11,3 46	10,1 41	Rizikos santykis: 1,122 (97,2% PI: 0,937; 1,342)* Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 5,4% (95% PI: -1,1; 12)*
išgyvenamumas 2 metus (%)	21	14	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)*
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Rizikos santykis: 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

* Koreguota dauginiu lyginimu ir pritaikyta stratifikavimo veiksniais (ligos stadijai, gydomai sričiai), remiantis pacientų, kurių stebėjimo duomenis įvertinti, duomenimis.

Antraeilės vertinamosios baigtys buvo skausmo pokytis, bendros gyvenimo kokybės pagal *EuroQoL-5D* įvertinimas, plaučių vėžio simptomų skalės rodmuo ir *Karnofsky performance status* (KPS) pokytis. Šių vertinamųjų baigčių tyrimo rezultatai paremia pirmosios vertinamosios baigties tyrimo rezultatus.

Nepavyko įrodyti nei ekvivalentiško, nei blogesnės kokybės docetakselio ir karboplatinės derinio veiksmingumo, palyginti su vinorelbino ir cisplatinės derinio veiksmingumu.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono derinio saugumas ir veiksmingumas kastracijai atspariu metastaziniu prostatos vėžiu sergantiems pacientams buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 327). 1006 pacientai, kurių KPS ≥ 60 , atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti:

- 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų;
- 30 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas savaitę pirmas 5 savaites 6 savaitių gydymo ciklo metu, iš viso 5 tokie gydymo ciklai;
- 12 mg/m² kūno paviršiaus mitoksantrono doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų.

Bet kuriuo iš trijų gydymo būdų gydomi pacientai nepertraukiamai vartojo po 5 mg prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą.

Pacientų, kuriems kas 3 savaitės buvo infuzuota docetakselio, bendro išgyvenamumo trukmė buvo reikšmingai ilgesnė už pacientų, gydytų mitoksantronu. Pacientų, kuriems docetakselio buvo infuzuota kas savaitę, palyginti su gydytais mitoksantronu, išgyvenamumo trukmė statistiškai reikšmingai nepailgėjo. Docetakselio ir mitoksantrono veiksmingumo vertinamųjų baigčių palyginimas pateiktas toliau esančioje lentelėje.

Vertinamosios baigtys	Docetakselis kas 3 savaitės	Docetakselis kas savaitę	Mitoksantronas kas 3 savaitės
-----------------------	--------------------------------	-----------------------------	----------------------------------

Vertinamosios baigtys	Docetakselis kas 3 savaitės	Docetakselis kas savaitė	Mitoksantronas kas 3 savaitės
Pacientų skaičius	335	334	337
Vidutinė išgyvenamumo trukmė (mėn.)	18,9 (17 – 21,2)	17,4 (15,7 – 19)	16,5 (14,4 – 18,6)
95% PI	0,761	0,912	--
Rizikos santykis	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
95% PI			
p- reikšmė ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Pacientų skaičius	291	282	300
PSA** atsako dažnis (%)	45,4 (39,5 – 51,3)	47,9 (41,9 – 53,9)	31,7 (26,4 – 37,3)
95% PI			
p- reikšmė*	0,0005	< 0,0001	--
Pacientų skaičius	153	154	157
Skausmo atsako dažnis (%)	34,6 (27,1 – 42,7)	31,2 (24 – 39,1)	21,7 (15,5 – 28,9)
95% PI			
p- reikšmė*	0,0107	0,0798	--
Pacientų skaičius	141	134	137
Naviko atsako dažnis (%)	12,1 (7,2 – 18,6)	8,2 (4,2 – 14,2)	6,6 (3,0 – 12,1)
95% PI			
p- reikšmė*	0,1112	0,5853	--

[†] Stratifikuotas logaritminis ranginis tyrimas

* Statistinio reikšmingumo slenkstis – 0,0175

** PSA – Specifinis prostatos antigenas

Atsižvelgiant į tai, kad kas savaitę infuzuojamo docetakselio saugumas yra šiek tiek palankesnis, negu infuzuojamo kas 3 savaitės, įmanoma, kad kai kuriems pacientams gali duoti naudos gydymas kas savaitę infuzuojamu docetakseliu.

Tiriamųjų grupių pacientų bendra gyvenimo kokybė statistiškai nesiskyrė.

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

STAMPEDE tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas kartu taikant įprastinį gydymą (ADT) pacientams, sergantiems didelės rizikos lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu, buvo vertintas atsitiktinių imčių, kelių grupių ir kelių stadijų (angl. *multi-arm multi-stage*, MAMS) nuoseklių II/III fazių tyrimo (STAMPEDE – MRC PR08) metu. Iš viso 1 776 pacientai vyrai buvo įtraukti į specifines tiriamąsias grupes:

- įprastinio gydymo + docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites 6 ciklus;
- vien tik įprastinio gydymo.

Docetakselio buvo vartojama kartu su prednizonu arba prednizolonu (po 5 mg du kartus per parą, be pertraukų).

Iš 1 776 atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų 1086 (61 %) sirgo metastazavusia liga, 362 buvo atsitiktinai priskirti vartoti docetakselį kartu skiriant standartinį gydymą, o 724 pacientams skirtas tik standartinis gydymas.

Šių metastazavusių prostatos vėžių sirgusių pacientų bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su vien tik standartinio gydymo grupe: įprastinį gydymą papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 19 mėnesių (SR=0,76, 95 % PI = 0,62-0,92, p=0,005).

Docetakselio ir kontrolinės grupės metastazavusių prostatos vėžių sirgusiems pacientams veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžių sergančių pacientų gydymo docetakseliu kartu skiriant prednizoną ar prednizoloną ir standartinį gydymą veiksmingumo rezultatai (STAMPEDE tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + standartinis gydymas	Vien tik standartinis gydymas
Metastazavusių prostatos vėžių sirgusių pacientų skaičius	362	724
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	62	43
95 % PI	51-73	40-48
Koreguota santykinė rizika	0,76	
95 % PI	(0,62-0,92)	
p reikšmė ^a	0,005	
Be gydymo poveikio išnykimo išgyvento laikotarpio ^b mediana (mėn.)	20,4	12
95 % PI	16,8-25,2	9,6-12
Koreguota santykinė rizika	0,66	
95 % PI	(0,57-0,76)	
p reikšmė ^a	< 0,001	

^a p reikšmė apskaičiuota remiantis tikėtinumo santykio testu ir koreguota pagal visus stratifikavimo veiksnius (išskyrus centrą ir planuotą gydymą hormonais) bei stratifikuota pagal tyrimo laikotarpį

^b Be gydymo poveikio išnykimo išgyventas laikotarpis: laikotarpis nuo priskyrimo atsiktinei imčiai iki pirmojo bent vieno toliau paminėto reiškinio pasireiškimo: biocheminių rodmenų pablogėjimo (apibūdinama kaip PSA kiekio padidėjimas 50 % virš mažiausio rodmens 24 savaičių laikotarpiu bei virš 4 ng/ml, patvirtintas kartotiniu tyrimu ar gydymu); lokalaus progresavimo (limfmazgiuose) arba tolimųjų metastazių atsiradimo; su skeletu susijusių reiškinų; mirties nuo prostatos vėžio.

CHAARTED tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas jo skiriant metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžių sergantiems pacientams androgenų deprivacijos terapijos (ADT) pradžioje buvo įvertinti atsiktinių imčių daugiacentrio III fazės tyrimo (CHAARTED) metu. Iš viso 790 pacientų vyrų buvo suskirstyti į 2 tiriamąsias grupes:

- ADT + docetakselis 75 mg/m², skiriamas ADT pradžioje kas 3 savaites 6 ciklus;
- Vien tik ADT.

Gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su vien tik ADT grupe, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė: ADT papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 13,6 mėnesio (santykinė rizika (SR)=0,61, 95 % pasikliautinieji intervalai (PI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Docetakselio ir kontrolinės grupės veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžio sergančių pacientų gydymo docetakseliu ir ADT veiksmingumas (CHAARTED tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis +ADT	Vien tik ADT
Pacientų skaičius	397	393
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)		
Visi pacientai	57,6	44,0
95 % PI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,47-0,80)	--
p reikšmė ^a	0,0003	--
Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)		
95 % PI	19,8	11,6
Koreguota santykinė rizika	16,7-22,8	10,8-14,3
95 % PI	0,60	--
p reikšmė*	0,51-0,72	--
	P< 0,0001	--
PSA atsakas** po 6 mėnesių – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
PSA atsakas** po 12 mėnesių – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo ^b		
mediana (mėn.)	20,2	11,7
95 % PI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,51-0,72)	--
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki klinikinio progresavimo ^c		
mediana (mėn.)	33,0	19,8
95 % PI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,50-0,75)	--
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--

^a Laikotarpio iki reiškinio kintamieji: stratifikuotas *log-rank* testas.

Atsako dažnio kintamieji: *Fisher's* tikslusis testas.

* p reikšmė aprašomiesiems tikslams.

** PSA atsakas: prostatos specifinio antigeno atsakas: PSA kiekis < 0,2 ng/ml, nustatytas dviem iš eilės atliktais tyrimais, tarp kurių buvo ne mažesnė kaip 4 savaitės pertrauka.

^b Laikotarpis iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki PSA progresavimo, klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal Standžiojo naviko atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) ar vėžio nulemtos klinikinės būklės blogėjimo tyrimo sprendimu), priklausomai nuo to, kas pasireiškia anksčiau.

^c Laikotarpis iki klinikinio progresavimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal RECIST kriterijus ar vėžio nulemtos klinikinės būklės blogėjimo tyrimo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

Docetakselio veiksmingumas ir saugumas metastazine skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio jungties su stemple adenokarcinomą, sergantiems pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija dėl metastazinės ligos taikyta nebuvo, buvo nustatinėtas daugiacentriu atviru būdu atliekamu tyrimu. 445 pacientai, kurių KPS > 70, buvo suskirstyti į grupes gydyti arba docetakselio (T) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą), cisplatinos (C) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (TCF) kas 3 savaitės, arba cisplatinos (100 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (1 000 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (CF) kas 4 savaitės. Taikytų TCF terapijos ciklų skaičiaus mediana buvo 6 (svyravimo ribos – 1 – 16), CF – 4 (svyravimo ribos – 1 – 12). Pirmąją vertinamoji baigtis buvo laikotarpio iki ligos progresavimo trukmė (angl. TTP). TCF gydomiems pacientams progresavimo rizikos sumažėjimas buvo 32,1% ir jis buvo susijęs su reikšmingu TTP pailgėjimu ($p = 0,0004$). Bendro išgyvenamumo trukmė taip pat buvo reikšmingai ilgesnė ($p = 0,0201$), mirtingumo sumažėjimo rizika – 22,7%. Tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant pacientus, sergančius skrandžio adenokarcinoma

Vertinamoji baigtis	TCF (n = 221)	CF (n = 224)
Mediana TTP (mėn.) (95% PI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana (95% PI)	9,2 (8,38 – 10,58)	8,6 (7,16 – 9,46)
Išgyvenamumas 2 metus Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	18,4	8,8
	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	
Bendro atsako dažnis (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p reikšmė*	0,0106	
Ligos progresavimas (geriausias bendro atsako rodiklis) (%)	16,7	25,9

* Nestrafikuotas logaritminis ranginis tyrimas

Pograpių, suskirstytų pagal amžių, lytį ar rasę, analizės duomenys nuolat rodė, kad gydymas TCF yra palankesnis už gydymą CF.

Išgyvenamumo medianos per 41,6 mėn. stebėjimo laikotarpio analizės duomenys tolesnio statistiškai reikšmingo skirtumo nerodo, tačiau palankūs gydymui TCF ir rodo, kad gydymo TCF, palyginti su gydymu CF, nauda yra aiškiai matoma nuo 18 mėn. iki 30 mėn.

Apskritai gyvenimo kokybės ir klinikinės naudos rezultatai nuolat palankūs gydymui TCF. TCF, palyginti su CF, gydomų pacientų laikas iki galutinio bendros sveikatos būklės pablogėjimo (nustatyto pagal QLQ-C30 klausimyną) buvo 5% ilgesnis ($p = 0,121$), be to, ilgesnis buvo ir laikas iki galutinio būklės pablogėjimo, nustatyto pagal Karnofsky skalę ($p = 0,088$).

Galvos ir kaklo vėžys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)
Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma (angl. SCCHN), buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 323). Tyrime dalyvavo 358 neoperuotina lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės pacientams buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) dozė, po jos – 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 5 paras iš eilės. Kitos (lyginamosios) grupės pacientams buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5--fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Toks režimas buvo taikomas kas 3 savaitės. Iš viso buvo 4 tokie gydymo ciklai, jeigu po antro gydymo ciklo pasireiškė bent silpnas atsakas: ≥ 25% sumažėjo 2 kartus per mėnesį matuojamas naviko dydis. Praėjus mažiausiai 4 savaitėms, bet ne daugiau kaip 7 savaitėms po chemoterapijos, pacientams, kurių liga neprogresavo, 7 savaitės buvo taikoma spindulinė terapija (ST), laikantis gydymo įstaigos nuorodų (TPF/ST). Lokali sritinė spindulinė terapija buvo arba įprastinė frakcinė (1,8 – 2 Gy kartą per parą, 5 paras per savaitę, bendra dozė – 66 – 70 Gy), arba pagreitinata/hiperfrakcinė (2 kartus per parą, darant mažiausiai 6 val. pertrauką tarp frakcijų, 5 paras per savaitę). Bendra rekomenduojama dozė pagreitintai radiacijai buvo 70 Gy, hiperfrakcionuotai – 74 Gy. Rezekciją atlikti buvo leista po chemoterapijos, prieš spindulinę terapiją arba po jos. TPF gydomiems pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais: jie pradėdant nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros 10 parų iš eilės vartojo po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamo kito antibiotiko). Šio tyrimo metu per 33,7 mėn. medianos stebėjimo laikotarpį TPF gydomų pacientų pirmąją vertinamoji baigtis, t. y. išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė (angl. PFS), buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF (p = 0,0042) (PFS mediana buvo atitinkamai 11,4 mėn. ir 8,3 mėn.). TPF gydomų pacientų bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmės mediana taip pat buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF (OS mediana buvo atitinkamai 18,6 mėn. ir 14,5 mėn.), mirtingumo rizikos sumažėjimas – 28% (p = 0,0128). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių neoperuotinu lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos reiškinių (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1 – 14)	8,3 (7,4 – 9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,7 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7 – 24)	14,5 (11,6 – 18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausio bendro atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4 – 74,6) 0,006	53,6 (46,0 – 61,0)
Geriausio bendro atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- spindulinė terapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1 – 78,8) 0,006	58,6 (51 – 65,8)
Atsako į chemoterapiją ± spindulinę terapiją trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	n = 128 15,7 (13,4 – 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 – 17,4)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Rizikos koeficientas (95%PI) ** p reikšmė	0,72 (0,52 – 0,99) 0,0457	

Docetakselis +Cisplatina + 5-FU (TPF) 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, palyginti su PF, gydomiems pacientams reikšmingai mažiau pablogėjo bendra sveikatos būklė ($p = 0,01$, nustatyta pagal EORTC QLQ-C30 skalę).

Klinikinės naudos parametrai

TPF, palyginti su PF, gydomų pacientų būklės vertinimo skalės galvos ir kaklo būklę (kalbos suprantamumą, gebėjimą valgyti viešoje vietoje, ir dietos normalumą) analizuojančios dalies (AVS-GK) įvertinimo rezultatai buvo reikšmingai geresni. Laiko iki pirmo būklės pasunkėjimo mediana pagal PSO TCisF gydomiems pacientams buvo reikšmingai ilgesnė, negu gydomiems PF. Skausmo stiprumo balai pagerėjo abiejų gydomų grupių pacientams, vadinasi, skausmas buvo valdomas pakankamai.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324) Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių lokalia progresavusia (angl. SCCHN) buvo vertinamas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 324). Tyrime dalyvavo 501 lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Tyrime dalyvavusi populiacija buvo pacientai, sergantys techniškai neišoperuojamu naviku, pacientai, kurių išgydymo chirurginiu būdu galimybė buvo maža tikėtina, ir pacientai, kuriems buvo siekiama išsaugoti organą. Veiksmingumas ir saugumas, atsižvelgiant vien į išgyvenamumo vertinamasias baigtis ir organo išsaugojimo sėkmę, formaliai nebuvo tiriamas. Docetakseliu (T) gydomiems pacientams pirmą gydymo ciklo parą į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė, po jos per 3 min. – 3 val. buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 1 000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 1 – 4 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuoja kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikomi 3 tokie gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo TPF/CRT protokolo. Lyginamosios grupės pacientams pirmą gydymo ciklo parą buvo per 30 min. – 3 val. i veną infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, po jos nepertraukiamai buvo infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5—fluorouracilo (F) per parą 1 -5 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuoja kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikyti 3 tokio gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo PF/CST protokolo.

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 CST schemą.

Spindulinės terapijos metu kas savaitė buvo per valandą į veną infuzuojama karboplatinos (taip, kad jos AUC būtų 1,5), tačiau ne daugiau kaip 7 dozės. Radiacija buvo taikoma megavoltažine įranga, frakcionavimas buvo kartą per parą (2 Gy per parą, 5 paros per savaitę, 7 savaitės, bendra dozė – 70 – 72 Gy). Pirminę ligos vietą ir (arba) kaklą buvo leista operuoti bet kuriuo laiku po CST. Visiems docetakseliu gydomos grupės pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais. Šio tyrimo metu TPF gydomiems pacientams pirmaeilė vertinamoji baigtis, t. y. bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmė, buvo reikšmingai ilgesnė (logaritminis ranginis $p = 0,0058$), negu pacientams, gydomiems PF (OS mediana – atitinkamai 70,6 mėn. ir 30,1 mėn.), mirštamumo rizikos sumažėjimas

– 30% (RS = 0,7, 96% PI: 0,54 – 0,9) per stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 41,9 mėn. Antraeilė vertinamoji baigtis, t. y. PFS, rodė ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimą 29% ir išgyvenamumo be ligos reiškinių (PFS) pailgėjimo medianą 22 mėnesiais (TPF gydytų pacientų PFS buvo 35,5 mėn., gydytų PF – 13,1 mėn.). Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (RS: 0,7; 96% PI: 0,56 – 0,9; logaritminis ranginis p = 0,004). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu, terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetaxel +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	0,7 (0,54 – 0,9) 0,0058	
PFS 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 atsakas (CR + PR) į chemoterapiją (%) (95% PI) *** p reikšmė	71,8 (65,8 – 77,2) 0,07	64,2 (57,9 – 70,2)
Geriausio bendro atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- spindulinę terapiją] (%) (95% PI) *** p reikšmė	76,5 (70,8 – 81,5) 0,209	71,5 (65,5 – 77,1)

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

* Nekoreguotas logrank testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniais palyginimams

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

DN – duomenys neaktualūs

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio vaistinio preparato 20–115 mg/m² dozėmis. Šio vaistinio preparato farmakokinetikos pobūdis nepriklauso nuo dozės ir atitinka trijų kompartmentų modelį. Pusinis laikas α , β ir γ (galutinė) fazėse yra atitinkamai 4 min., 36 min. ir nuo 11,1 val iki 17,5 val., kai mėginiai imti laikotarpiu iki 24 valandų. Papildomo tyrimo, kuriuo buvo vertinama docetakselio farmakokinetika pacientams skiriant panašias dozes (75–100 mg/m²), tačiau ilgesniu laiko intervalu (22 dienas), metu buvo nustatytas ilgesnis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas (nuo 91 val. iki 120 val.). Paskutinė fazė iš dalies priklauso nuo palyginus lėto docetakselio patekimo iš periferinio kompartamento į kraują.

Pasiskirstymas

100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę infuzavus į veną per valandą, vidutinė didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje būna 3,7 mikrogramo/ml, AUC – 4,6 val./mikrogramai/ml. Vidutinis bendras organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė – 113 litrų. Atskirų žmonių organizme bendras organizmo klirensas skiriasi maždaug 50%. Prie kraujo plazmos baltymų prisijungia daugiau kaip 95% docetakselio.

Eliminacija

¹⁴C žymėto docetakselio kinetika tirta trijų vėžiu sergančių pacientų organizme. Docetakselis per 7 paras išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis po citochromo P450 katalizuojamo tretinio butilo esterio grupės oksidacinio metabolizmo. Su šlapimu ir išmatomis išsiskyrė atitinkamai 6% ir 75% infuzuoto radioaktyvumo. Maždaug 80% su išmatomis išsiskiriančio radioaktyvumo išsiskyrė per pirmas 48 val. vieno svarbiausio neaktyvaus metabolito ir trijų mažiau svarbių neaktyvių metabolitų bei labai mažo kiekio nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Populiacinės docetakselio farmakokinetikos analizė buvo atlikta remiantis farmakokinetika 577 žmonių organizme. Modeliu nustatyti farmakokinetikos parametrai buvo labai panašūs į nustatytus I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nekito priklausomai nuo paciento amžiaus ar lyties.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tirtas nedidelis pacientų skaičius (n=23), kuriems biocheminių tyrimų duomenys rodė lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (ALT, AST kiekis buvo ≥ 1,5 karto didesnis už viršutinę normos ribą (angl.ULN) ir kartu šarminės fosfatazės kiekis buvo ≥ 2,5 karto didesnis už viršutinę normos ribą, organizme bendras docetakselio klirensas buvo apytikriai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Lengvas ar vidutinio sunkumo skysčių susilaikymas įtakos docetakselio klirensui neturėjo. Duomenų apie sunkaus skysčių susilaikymo poveikį nėra.

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

Doksorubicino klirensui ir doksorubicino metabolito doksorubicinolio koncentracijai kraujo plazmoje kartu vartojamas docetakselis poveikio nedaro. Kartu vartojamų docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido farmakokinetika nekinta.

Kapecitabinas

I fazės tyrimo metu buvo tiriamas kartu vartojamų kapecitabino ir docetakselio poveikis vienas kito farmakokinetikai. Tyrimo rezultatai rodo, kad kapecitabinas docetakselio farmakokinetikai (C_{max} ir AUC) įtakos nedaro ir kad docetakselis svarbaus kapecitabino metabolito (5'-DFUR) farmakokinetikos neveikia.

Cisplatina

Kartu su cisplatina vartojamo docetakselio klirensas yra panašus į nustatytą monoterapijos metu. Tuo pat po docetakselio infuzijos sulašintos cisplatinos farmakokinetika yra panaši į nustatytą monoterapijos metu.

Cisplatina ir 5-fluoruracilas

12 pacientų, sergančių solidiniais augliais ir gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, tyrimo metu nustatyta, kad vaistiniai preparatai vienas kito farmakokinetikai įtakos nedarė.

Prednizonas ir deksametazonas

Prednizono įtaką docetakselio, vartojamo kartu su įprastine premedikacija deksametazonu, farmakokinetikai tirta 42 pacientų organizme. Prednizono poveikio docetakselio farmakokinetikai nepastebėta.

Prednizonas

Nustatyta, kad docetakselio farmakokinetikai prednizonas įtakos nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ar docetakselis gali sukelti kancerogeninį poveikį, netirta.

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

Nustatyta, kad docetakselis yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas žiurkėms ir triušiams. Nepageidaujamas poveikis sėklidėms, toksinio poveikio tyrimų metu pasireiškęs graužikams, rodo, kad docetakselis gali trikdyti vyriškos lyties individų vaisingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80

Bevandenis etanolis

Bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Atidarius flakoną

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Suleidus į infuzijų maišelį

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina tirpinti/skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Jei į infuzijų maišelį medikamento suleidžiama taip, kaip rekomenduojama ir docetakselio infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus 6 valandas. Docetakselio infuzinį tirpalą reikia suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama, infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka nepakitusios iki 48 valandų.

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 ir jos turinys

6 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas mėlynu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 4 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

DOCETAXEL KABI yra antinavikinis preparatas, todėl su juo, kaip ir kitais galimai toksiškais preparatais, dirbti ir jo tirpalą ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistinių preparatų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio) DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinio vartojimo, jo vartoti reikia nedelsiant.

Jei flakonai yra laikomi šaldytuve, prieš vartojimą reikia išimti reikalingą dėžučių, kuriuose yra DOCETAXEL KABI koncentrato flakonai, kiekį ir 5 minutes palaikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje. Tinkamai paciento dozei parinkti, gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui flakono. Naudojant graduotą švirkštą, iš flakono aseptinėmis sąlygomis reikia išsiurbti reikalingą DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekį.

Viename DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

Reikalingas DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekis turi būti iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkštas į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo.

Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinių infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.

Infuzijų maišelyje esantį tirpalą reikia laikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje ir suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą, kaip ir kitus parenteriniu būdu vartojamus preparatus, prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jeigu tirpale yra nuosėdų, jį reikia sunaikinti.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo vartoti draudžiama ir jį reikia sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gegužės 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. vasario 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 6 ml koncentrato flakone yra 120 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato flakone yra 3 ml bevandenio etanolio (2,37 g).

Kiekviename 1 ml yra 520 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

- Operuotino krūties vėžio, metastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų.
- Operuotino krūties vėžio, nemetastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų.

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

Anksčiau citotoksiais preparatais negydyto lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio monoterapija DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija antraciklinais arba alkilinančiais preparatais, buvo neveiksminga.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su trastuzumabu, jei nustatyta per didelė naviko HER 2 ekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su kapecitabinu, tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinas, buvo neveiksminga.

Nesmulkialastelinis plaučių vėžys

Lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkiąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu ankstesnė chemoterapija buvo neveiksminga.

Anksčiau chemoterapiniais preparatais negydyto neoperuotino lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkiąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina.

Prostatos vėžys

Kastracijai atsparus metastazavusio prostatos vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su prednizonu ar prednizolonu.

DOCETAXEL KABI vartojamas kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT), kartu su prednizonu ar prednizolonu arba be jų, metastazavusiam hormonams jautriam prostatos vėžiui gydyti.

Skrandžio adenokarcinoma

Metastazavusios skrandžio adenokarcinomos, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, jei metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Galvos ir kaklo vėžys

Lokaliam progresavusios plokščiąstelinės galvos ir kaklo karcinomos pradinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Docetakseliu galima gydyti tik specializuotuose skyriuose, skirtuose gydyti citotoksine chemoterapija. Preparato galima infuzuoti tik prižiūrint kvalifikuotam priešvėžinės chemoterapijos gydytojui specialistui (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas

Gydant krūties vėžį, nesmulkiąstelinį plaučių vėžį, skrandžio ar galvos ir kaklo vėžį, galima taikyti 3 parų premedikaciją geriamaisiais kortikosteroidų preparatais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t. y. po 8 mg 2 kartus per parą), išskyrus atvejus, kai yra kontraindikacijų. Premedikaciją reikia pradėti likus parai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį, rekomenduojama premedikacija deksametazonu, kurio 8 mg dozė reikia gerti likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Gydant hormonams jautrų prostatos vėžį, premedikacijai rekomenduojama skirti 8 mg geriamojo deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos, nepriklausomai nuo to, ar kartu vartojamas prednizonas ar prednizolonas (žr. 4.4 skyrių).

Hematotoksinio poveikio pavojui sumažinti profilaktiškai galima vartoti granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF).

Docetakselio į veną infuzuojama kas tris savaites. Infuzijos trukmė – 1 valanda.

Krūties vėžys

Adjuvantiniam operuotino krūties vėžio, apmėmusio limfmazgius, gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji kas 3 savaitės infuzuojama į veną, praėjus 1 val. po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių pavartojimo. Iš viso taikomi 6 tokie gydymo ciklai (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“). Lokalaus progresavusio arba metastazinio krūties vėžio monoterapijai rekomenduojama docetakselio dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus. Pirmajai terapijai 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė reikia derinti su 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino doze.

Gydant docetakselio ir trastuzumabo deriniu, rekomenduojama 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę infuzuoti kas 3 savaitės, reikiamą trastuzumabo dozę – kas savaitę. Pagrindžiamojo docetakselio tyrimo metu docetakselio buvo pradėta infuzuoti kitą dieną po pirmos trastuzumabo dozės infuzijos. Kitos docetakselio dozės buvo infuzuojamos tuoj pat po trastuzumabo infuzijos, jeigu suleista trastuzumabo dozė buvo toleruojama gerai. Kaip trastuzumabą dozuoti ir vartoti, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Gydant docetakselio ir kapecitabino deriniu, rekomenduojama kas 3 savaitės infuzuoti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę, o kapecitabino skirti gerti po 1250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą (30 min. laikotarpio po valgio) 2 savaites, po kurių daroma savaitės pertrauka. Kaip apskaičiuoti kapecitabino dozę, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nurodyta kapecitabino preparato charakteristikų santraukoje.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientams, kuriems dėl nesmulkialąstelinio plaučių vėžio chemoterapija taikyta nebuvo, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus, o tuoj pat po jos reikia per 30 – 60 min. sulašinti 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozę. Pacientams, kuriems ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo platinos preparatas, buvo neveiksminga, rekomenduojama taikyti monoterapiją 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. 5 mg prednizono arba prednizolono dozę reikia gerti 2 kartus per parą nepertraukiamai (žr. 5.1 skyrių).

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m² kas 3 savaites, iš viso skiriami 6 ciklai. Taip pat gali būti skiriama po 5 mg geriamojo prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą be pertraukų.

Skrandžio adenokarcinoma

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama 1 valandos laikotarpiu, o po to per 1 – 3 val. sulašinama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė (abu vaistinius preparatus reikia lašinti tik pirmąją gydymo ciklo parą). Cisplatinos infuziją baigus, reikia per 24 val. nepertraukiamai infuzuoti po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Tokį gydymo ciklą reikia kartoti kas 3 savaitės. Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais bei tinkama hidracija, kadangi infuzuojama cisplatinos. Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais preparatais ir tinkama hidracija (prieš ir po cisplatinos infuzijos). Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti galima taikyti profilaktinį gydymą G-CSF. Tyrimų TAX 323 ir TAX 324 metu visiems docetakseliu gydomiems pacientams buvo taikytas profilaktinis gydymas antibiotikais.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323). Pradžioje neoperuotinos lokalios progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą. Po jos pirmą gydymo ciklo parą į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos penkias paras iš eilės nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 4 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti spindulinę terapiją.
- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324).

Įvadiniam lokalios progresavusios plokščiaklaidinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui (jeigu rezekcija techniškai yra neįmanoma, išgydymo chirurginiu būdu tikimybė yra maža arba jeigu siekiama išsaugoti organą) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą pirmą gydymo ciklo parą. Po jos per 30 min. – 3 val. infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po to nuo pirmos iki ketvirtos gydymo ciklo paros nepertraukiamai infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 3 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti chemo- ir spindulinę terapiją.

Apie cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozės keitimą informacijos pateikta šių preparatų charakteristikų santraukose.

Dozės keitimas gydymo laikotarpiu

Bendrosios pastabos

Docetakselio galima infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius yra ≥ 1500 ląstelių/mm³. Jei pacientui gydymo docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę yra < 500 ląstelių/mm³, atsirado sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, reikia mažinti docetakselio dozę: 100 mg/m² kūno paviršiaus dozę mažinti iki 75 mg/m² kūno paviršiaus, 75 mg/m² kūno paviršiaus dozę – iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Jei minėtas reakcijos atsiranda ir nuo 60 mg/m² kūno paviršiaus dozės, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Adjuvantinis krūties vėžio gydymas

Pacientėms, kurioms krūties vėžiui gydyti taikoma adjuvantinė terapija docetakseliu, doksorubicinu ir ciklofosfamidų (TAC), reikia aptarti pirminę profilaktiką G-CSP.

Pacientėms, kurioms pasireiškė febrilinė neutropenija ir (arba) dėl neutropenijos atsirado infekcinė liga, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu reikia docetakselio dozę mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Jeigu pasireiškia 3-ojo arba 4-ojo laipsnio stomatitas, docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus.

Derinys su cisplatina

Pacientams, kurie pradėdami gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozės ir cisplatinos deriniu ir kuriems ankstesnio gydymo ciklo metu mažiausias trombocitų skaičius buvo < 25000 ląstelių/mm³ arba kuriems pasireiškė febrilinė neutropenija ar sunkus toksinis poveikis ne kraujos sistemai, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu docetakselio dozę reikia mažinti iki 65 mg/m² kūno paviršiaus. Kaip keisti cisplatinos dozę, nurodyta cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su kapecitabinu

- Kaip keisti kapecitabino dozę, nurodyta kapecitabino charakteristikų santraukoje.
- Pacientams, kuriems pirmą kartą atsiranda 2-ojo laipsnio toksinis poveikis, išliekantis iki kito gydymo docetakselio ir kapecitabino deriniu ciklo pradžios, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti visa (100%) įprastine docetakselio dozė.
- Pacientams, kuriems bet kuriuo gydymo ciklo laikotarpiu antrą kartą pasireiškė 2-ojo laipsnio toksinis poveikis arba pirmą kartą atsirado 3-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti 55 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė.
- Jeigu ir po to vėl pasireiškia minėtas toksinis poveikis arba atsiranda bet koks 4-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą docetakseliu reikia nutraukti.

Kaip keisti trastuzumabo dozę, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su cisplatina ir 5-fluorouracilu

Jeigu nepaisant G-CSF vartojimo pasireiškia febrilinės neutropenijos epizodas, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu ir po to atsiranda komplikotos neutropenijos epizodų, 60 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 45 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu atsiranda 4-ojo

laipsnio trombocitopenija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Kitų gydymo docetakseliu ciklų negalima taikyti tol, kol neutrofilų skaičius netaps > 1500 ląstelių/mm³, trombocitų – > 100000 ląstelių/mm³. Jeigu minėtas toksinis poveikis išsilaiko, gydymą docetakseliu reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamas dozės keitimas dėl toksinio poveikio pacientams, gydomiems docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo (5-FU) deriniu, nurodytas toliau esančioje lentelėje.

Toksinis poveikis	Dozės keitimas
3-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevartoti. Trečias epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti docetakselio ir 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: nutraukti gydymą.
4-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevartoti. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%.

Kaip keisti cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozę, nurodyta šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

Pagrindžiamojo tyrimo metu docetakseliu gydant neoperuotiną lokalią progresavusią kaklo ir galvos karcinomą (angl. *squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN*) pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (įskaitant ilgalaikę neutropeniją, febrilinę neutropeniją ar infekciją), šios komplikacijos profilaktikai visų tolesnių gydymo ciklų metu buvo rekomenduota vartoti G-CSF (pvz., 6-15 gydymo ciklo parą).

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atsižvelgiant į docetakselio farmakokinetikos duomenis, gautus gydymo vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze metu, pacientams, kuriems transaminazės (AST arba/ir ALT) kiekis yra daugiau negu 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną normos reikšmę (DLNR) (angl. *Upper limit of the normal range, ULN*) ar šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių bilirubino kiekis kraujo serume didesnis už DLNR ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau negu 3,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 6 kartus didesnis už DLNR, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti galimybės nėra, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR ir bilirubino kiekis daugiau negu vieną kartą didesnis už DLNR, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, duomenų nėra.

Vaikų populiacija

DOCETAXEL KABI saugumas ir efektyvumas, gydant 1 mėnesio ir jaunesnius, kaip 18 metų vaikus, sergančius nosies ir ryklės karcinoma, nenustatytas.

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

Senyvi pacientai

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

Docetakselį derinant su kapecitabinu, 60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinę kapecitabino dozę mažinti ir vartoti 75% įprastos (žr. kapecitabino charakteristikų santrauką).

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas docetakseliui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Jei iki gydymo neutrofilų skaičius < 1500 ląstelių/mm³.
- Sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Gydant docetakselio deriniu su kitais vaistiniais preparatais, taikomos ir pastarųjų vartojimui nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant krūties vėžį arba nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, skysčių susilaikymo dažnį ir sunkumą bei padidėjusio jautrumo reakcijų sunkumą gali sumažinti trijų parų premedikacija geriamaisiais kortikosteroidais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t.y. po 8 mg 2 kartus per parą), kurių reikia pradėti gerti, jeigu nėra kontraindikacijų, likus parai iki docetakselio infuzijos. Gydant prostatos vėžį, premedikacijai reikia vartoti po 8 mg deksametazono, likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.2 skyrių).

Kraujo pokyčiai

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija yra neutropenija. Daugiausiai neutrofilų kiekis sumažėja praėjus vidutiniškai 7 paroms po vaistinio preparato infuzijos, tačiau jeigu iki tol buvo taikytas stiprus gydymas, šis intervalas gali būti trumpesnis. Visiems docetakseliu gydomiems pacientams reikia dažnai matuoti visų kraujo ląstelių kiekį. Kitą docetakselio dozę galima infuzuoti tik tada, kai neutrofilų skaičius tampa ≥ 1500 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių).

Jei gydymo docetakseliu metu pasireiškia sunki neutropenija (7 paras arba ilgiau neutrofilų skaičius išlieka < 500 ląstelių/mm³), tolesniems gydymo ciklams rekomenduojama mažinti dozę arba imtis tinkamų simptominių gydymo priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomiems pacientams, kuriems buvo taikytas profilaktinis gydymas G-CSF, febrilinės neutropenijos ir su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo mažesnis. Minėtu deriniu gydomiems pacientams reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF, kad sumažėtų komplikotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) rizika. TCF deriniu gydomus pacientus reikia atidžiai ir nuolat 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 pasireiškė rečiau. Kad sumažėtų komplikotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams, kurios gydomos 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).

Virškinimo trakto reakcijos

Atsargiai gydyti rekomenduojama pacientus, kuriems yra neutropenija, ypač atsižvelgiant į virškinimo trakto komplikacijų pasireiškimo riziką. Nors dauguma atvejų atsirado gydymo schemos, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra docetakselis, pirmojo ar antrojo ciklo metu, enterokolitas gali pasireikšti bet kuriuo metu ir gali sukelti mirtį jau pirmąją pasireiškimo dieną. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia ankstyvųjų virškinimo trakto sunkaus toksinio poveikio požymių (žr. 4.2 skyrių, 4.4 skyriaus poskyrį „Hematologinės reakcijos“ ir 4.8 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, ypač pirmos ir antros infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuzuoti, padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų, pvz., veido ir kaklo paraudimas ar lokalizuota odos reakcija, gydymo nutraukti nereikia. Tačiau pasireiškus sunkioms reakcijoms, pvz., sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba generalizuotas išbėrimas (eritema), docetakselio infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir pradėti pacientą tinkamai gydyti. Pacientus, kuriems pasireiškė sunki padidėjusio jautrumo reakcija, gydymo docetakseliu atnaujinti negalima. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį, gali būti padidėjusio jautrumo reakcijos į docetakselį, įskaitant sunkesnę padidėjusio jautrumo reakciją, atsiradimo rizika. Pradedant gydymą docetakseliu, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Odos reakcijos

Buvo pastebėtos lokalizuotos galūnių odos (delnų ir padų) eritemos, susijusios su edema ir vėlesne deskvamacija, atvejų. Buvo pranešimų apie sunkius simptomus, pvz., išbėrimą, po kurio prasidėjo deskvamacija, dėl kurių gydymą docetakseliu reikėjo pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Gauta pranešimų apie su docetakselio vartojimu susijusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), pvz., Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP). Pacientus reikia informuoti, kokie yra sunkių odos sutrikimų požymiai ir simptomai, ir juos atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tokioms reakcijoms būdingų požymių ar simptomų, būtina apsvarstyti gydymo docetakseliu nutraukimą.

Skysčių susilaikymas

Pacientus, kuriems atsiranda sunkus skysčių susilaikymas (pvz., krūtinplėvės eksudacija, širdiplėvės eksudacija arba ascitas), reikia atidžiai ir nuolat 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.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomiems pacientams, kurių kraujo serume transaminazių (ALT ir/arba AST) kiekis yra daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau kaip 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą (angl. *ULN*), yra didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų, pvz., mirties nuo toksinio poveikio (įskaitant sepsį), virškinimo trakto hemoragijos, kuri gali būti mirtina, febrilinės neutropenijos,

infekcijos, trombocitopenijos, stomatito ir astenijos, rizika. Dėl to pacientus, kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys (angl. *LFTs*) padidėję, rekomenduojama gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze ir prieš pradėdant gydyti bei prieš kiekvieną gydymo ciklą ištirti kepenų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių kraujo serume bilirubino kiekis didesnis už didžiausią leistiną ribą ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau kaip 3,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau, kaip 6 kartus didesnis už didžiausią leistiną ribą, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybių. Tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir bilirubino kiekis daugiau negu 1 kartą didesnis už didžiausią leistiną ribą, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, duomenų nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos pažeidimas, gydymą docetakseliu duomenų nėra.

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

Kai kuriems pacientams, gydomiems docetakselio ir trastuzumabo deriniu, ypač po chemoterapijos, kurioje buvo vartojamas antraciklinas (doksorubicinas arba epirubicinas), pasireiškė širdies nepakankamumas. Jis gali būti vidutinio sunkumo arba sunkus, ar net susijęs su mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriuos numatoma gydyti docetakselio ir trastuzumabo deriniu, prieš pradėdant gydyti reikia ištirti širdies funkciją. Širdies funkciją reikia sekti ir gydymo metu (pvz., kas 3 mėn.), kad būtų galima nustatyti, ar jos funkcija nesutriko. Daugiau informacijos pateikta trastuzumabo charakteristikų santraukoje.

Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (kartais mirtiną), atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama širdies būklę ištirti prieš gydymo pradžią.

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).

Antrasis pirminis vėžys

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitoki vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį. Antrasis pirminis vėžys (įskaitant ūminę mieloidinę leukemiją, mielodisplazinį sindromą ir ne Hodžkino limfomą) gali pasireikšti po gydymo, kurio metu vienas iš vartotų vaistinių preparatų buvo docetakselis, praėjus keliems mėnesiams ar metams. Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda antrojo pirminio vėžio (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Pranešta apie su docetakseliu susijusio naviko lizės sindromo atvejus po pirmojo arba antrojo ciklo (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems yra naviko lizės sindromo pasireiškimo rizika (pvz., jei yra inkstų funkcijos sutrikimas, hiperurikemija, didelis navikas, greitas progresavimas), būtina atidžiai stebėti. Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama koreguoti dehidrataciją ir didelį šlapimo rūgšties kiekį.

Kitoks poveikis

Vaisingos moterys privalo naudoti kontracepcijos priemones gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrai kontracepcijos priemones privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo (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 adjuvantinio krūties vėžio gydymo metu

Komplikuota neutropenija

Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (ilgalaikė neutropenija, febrilinė neutropenija ar infekcija), reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF ir mažinti docetakselio dozę (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto reakcijos

Ankstyvas pilvo skausmas ir jautrumas, karščiavimas bei viduriavimas su neutropenija ar be jos, gali būti ankstyvieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui požymiai. Juos reikia nustatyti ir nedelsiant gydyti.

Stazinis širdies nepakankamumas (angl. CHF)

Gydymo ir laikotarpio ir po jo reikia stebėti, ar pacientui neatsirado stazinio širdies nepakankamumo simptomų. Pastebėta, kad pacientėms, sergančioms išplitusia į limfmazgius krūties karcinoma ir gydytoms docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (angl. TAC), stazinio širdies nepakankamumo rizika pirmaisiais metais po gydymo yra didesnė (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių (4+)

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių, be ligos reiškinių išgyvento laikotarpio (angl. *Disease-free survival, DFS*) ir bendrojo išgyvenamumo (angl. *Overall survival, OS*) pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas, todėl galutinė duomenų analizė šioms pacientėms TAC palankaus naudos ir rizikos santykio pilnutinai neparodė (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi pacientai

Atsargumo priemonės krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

Apie vyresnių negu 70 metų pacientų gydymą docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu duomenų nėra.

Atsargumo priemonės kastracijai atspaus prostatos vėžio gydymui

Iš prostatos vėžio tyrime (TAX 327) dalyvavusių 333 pacientų 209 buvo 65 metų arba vyresni, 68 – vyresni negu 75 metų. Kas 3 savaitės infuzuojamu docetakseliu gydomiems 65 metų arba vyresniems pacientams nagų pokyčių atsirado $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems. Nuo gydymo priklausomo karščiavimo, viduriavimo, anoreksijos ir periferinės edemos dažnis 75 metų arba vyresniems pacientams buvo $\geq 10\%$ didesnis, negu jaunesniems kaip 65 metų.

Atsargumo priemonės hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui

Iš 545 pacientų, vartojusių docetakselį kas 3 savaites hormonams jautraus prostatos vėžio gydymo

tyrimo (STAMPEDE) metu, 296 buvo 65 metų ar vyresni, o 48 pacientai – 75 metų ar vyresni. Docetakselio vartojusiųjų grupėje padidėjusio jautrumo reakcijos, neutropenija, anemija, skysčių susilaikymas, dusulys ir nagų pokyčiai dažniau atsirado ≥ 65 metų pacientams, palyginti su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Nė vienas toks dažnio padidėjimas nepasiekė 10 % skirtumo, lyginant su kontroline grupe. 75 metų ar vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, neutropenija, anemija, viduriavimas, dusulys ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija pasireiškė dažniau (ne mažiau kaip 10 % dažniau).

Atsargumo priemonės skrandžio adenokarcinomos gydymui

Iš skrandžio vėžio tyrime dalyvavusių 300 pacientų (221 jų dalyvavo III fazės tyrime, 79 – II fazės tyrime), gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, 74 buvo 65 metų arba vyresni, 4 – 75 metų arba vyresni. Senyviems pacientams sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis negu jaunesniems. 65 metų arba vyresniems pacientams visų laipsnių letargijos, stomatito bei su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo $\geq 10\%$ didesnis negu jaunesniems. Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomus senyvus pacientus reikia atidžiai stebėti.

Pagalbinės medžiagos

Etanolis

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 395 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v. Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Toks kiekis gali būti kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu. Tai reikia turėti omenyje gydant nėščias ar žindamas moteris, vaikus bei didelės rizikos grupės pacientus, pvz., sergančius kepenų ligomis arba epilepsija.

Kadangi šis vaistinis preparatas dažniausiai yra lėtai sulašinamas per 1 valandą, alkoholio poveikis gali susilpnėti.

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Suaugusiųjų atveju ataskaitos rodo, kad vartojant 35–40 mg/kg kumuliacinę paros dozę, pasireiškė hepatotoksinio poveikio požymiai (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas).

Naujagimiams > 80 mg/kg per parą polisorbato dozės sukėlė sunkų (mirtiną) hepatotoksinį poveikį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, gali keisti kitų vaistinių preparatų poveikį.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra, pavyzdžiui, propileno glikolio ar etanolio, gali lemti etanolio kaupimąsi organizme ir sukelti nepageidaujamus poveikius, ypač mažiems vaikams, turintiems lėtesnį ar pilnai nesusiformavusį metabolizmą.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad docetakselio metabolizmą gali keisti kartu vartojami preparatai, kurie indukuoja arba slopina citochromo P 450 3A fermentą arba kuriuos šis fermentas metabolizuoja (galimas konkurencinis šio fermento slopinimas), pvz., ciklosporinas, ketokonazolas ir eritromicinas. Minėtais vaistiniais preparatais kartu su docetakseliu reikia gydyti atsargiai, kadangi gali pasireikšti reikšminga sąveika.

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 inhibitorias 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 metastazavusiu 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 (> 95%) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Nors oficialių docetakselio sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais tyrimų *in vivo* neatlikta, tačiau tyrimų *in vitro* metu vaistiniai preparatai, kurie stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų (pvz., eritromicinas, difenhidraminas, propranololis, propafenonas, fenitoinas, salicilatai, sulfametoksazolas bei natrio valproatas), įtakos docetakselio prisijungimui prie baltymų nedarė. Deksametazonas docetakselio prisijungimui prie baltymų poveikio nedarė. Docetakselis įtakos digitoksino prisijungimui prie baltymų nedarė.

Kartu vartojami docetakselis, doksirubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeitė. Riboti vieno nekontroliuojamo tyrimo duomenys rodo, kad docetakselis gali sąveikauti su karboplatina. Kartu su docetakseliu vartojamos karboplatinės klirensas buvo 50% didesnis už klirensą, kuris buvo nustatytas, vartojant vien tik karboplatinę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingas moteris ir vyras, vartojančius docetakselį, reikia įspėti, kad nepastotų ir neapvaisintų, o jeigu taip atsitiktų, nedelsdami praneštų gydančiam gydytojui.

Dėl genotoksinio docetakselio poveikio rizikos (žr. 5.3 skyrių) vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrų veiksmingą kontracepcijos metodą privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo.

Nėštumas

Informacijos apie docetakselio vartojimą nėštumo metu nėra. Nustatyta, kad docetakselis yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas triušiams ir žiurkėms. Nėščios moters vartojamas docetakselis (kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai) gali pakenkti vaisiui, todėl nėštumo metu docetakselio vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Docetakselis yra lipofilinė medžiaga, tačiau nežinoma, ar jo išsiskiria su motinos pienu. Dėl nepageidaujamų reakcijų galimybės pasireiškimo krūtimi maitinamam kūdikiui gydymo docetakseliu metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Todėl vyrai, kurie bus gydomi docetakseliu, turi kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, ir nepageidaujamas vaistinio preparato poveikis gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Dėl to pacientai turi būti įspėti apie alkoholio

kiekio ir nepageidaujamo vaistinio preparato poveikio įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus bei jiems reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei gydymo metu pasireiškia toks nepageidaujamas poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo suvestinė visų išvardytų indikacijų atveju

Nepageidaujamos reakcijos, kurios, manoma, arba tikriausiai susijusios su docetakseliu, buvo pastebėtos toliau išvardytais atvejais.

- Taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze atitinkamai 1312 ir 121 pacientui.
- Docetakselio ir doksorubicino deriniu gydant 258 pacientus.
- Docetakselio ir cisplatinos deriniu gydant 406 pacientus.
- Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydant 92 pacientus.
- Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydant 255 pacientus.
- Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant 332 pacientus (TAX327) (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- Docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu gydant 1276 pacientus (744 ir 532 atitinkamai TAX 316 ir GEICAM 9805). Nustatyti su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai.
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant skrandžio adenokarcinomą 300 pacientų (221 pacientui III fazės tyrimų metu ir 79 pacientams II fazės tyrimų metu) nustatyti su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant 174 bei 251 pacientą, sergantį galvos ir kaklo vėžiu (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Nepageidaujamos reakcijos apibūdinamos Nacionalinio Vėžio Instituto (NVI) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (3-ojo laipsnio – L3, 3 - 4 laipsnio – L3/4, 4-ojo laipsnio – L4) ir COSTART bei MeDRA terminais. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažniausios reakcijos, pastebėtos taikant monoterapiją docetakseliu, yra neutropenija (ji buvo laikina, nekumuliacinė, didžiausia neutrofilų skaičiaus sumažėjimo laikotarpio mediana buvo 7 paros po infuzijos, sunkios neutropenijos trukmės mediana [neutrofilų skaičius < 500 ląstelių mm³] – 7 paros), anemija, alopecija, pykinimas, vėmimas, stomatitas, viduriavimas ir astenija. Derinant su kitais hemoterapiniais preparatais, docetakselio nepageidaujami reiškiniai gali būti sunkesni.

Gydymo docetakselio ir trastuzumabo deriniu metu pasireiškė visų laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis buvo $\geq 10\%$. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams, palyginti su gydomais vien docetakseliu, padidėjo sunkaus nepageidaujamo poveikio (angl. SAEs) dažnis (atitinkamai 40% ir 31%) ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamo poveikio dažnis (atitinkamai 34% ir 23%). Dažniausias ($\geq 5\%$) nuo gydymo priklausomas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs III fazės tyrimų metu docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomoms krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, nurodytas kapecitabino charakteristikų santraukoje.

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 6 gydymo ciklą docetakseliu kartu su ADT ir prednizonu arba prednizolonu (STAMPEDE tyrimas) metu ir pasireiškę ne mažiau kaip 2 % dažniau gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su kontroline grupe, pateikti naudojant CTCAE sunkumo klasifikacijos skalę.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gydymo docetakseliu metu pasireiškia dažnai, išvardytos toliau.

Imuninės sistemos sutrikimai

Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai pasireiškė per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios ir dažniausiai būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo veido ir kaklo paraudimas, su niežuliu susijęs arba nesusijęs išbėrimas, krūtinės spaudimas, nugaros skausmas, dispnėja ir medikamentinis karščiavimas arba šalčio krėtimas. Sunkios reakcijos pasireiškė hipotenzija ir (arba) bronchų spazmu arba generalizuotu išbėrimu (eritema) (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Pasireiškus sunkiam toksiniam poveikiui periferinei nervų sistemai, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Lengvo arba vidutinio sunkumo sensorinių nervų pažeidimo požymiai yra parestezija, disestezija arba skausmas, įskaitant deginantį. Motorinių nervų pažeidimui daugiausiai būdingas silpnumas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo pastebėtos laikinos odos reakcijos, kurios paprastai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Jos pasireiškė išbėrimu, įskaitant lokalizuotą išbėrimą, daugiausiai ne tik plaštakų ir pėdų (įskaitant sunkų plaštakų ir pėdų sindromą), bet ir rankų, veido ar krūtinės, kuris dažnai buvo susijęs su niežuliu. Išbėrimas paprastai atsiranda per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau būna sunkūs simptomai, pvz., išbėrimas, po kurio prasideda deskvamacija, dėl kurios retais atvejais gydymą docetakseliu reikia pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkus nagų pažeidimas pasireiškė hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmu ir onicholize.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Infuzijos vietos reakcijos, t.y. odos hiperpigmentacija, uždegimas, paraudimas ar sausmė, flebitas, ekstravazacija ir venos patinimas, paprastai būdavo lengvos.

Buvo skysčių susilaikymo, įskaitant periferinę edemą, rečiau - pleuros efuziją, perikardo efuziją, ascitą ir svorio didėjimo atvejų. Periferinė edema paprastai prasideda nuo kojų ir gali tapti generalizuota, susijusi su kūno svorio padidėjimu 3 kg arba daugiau. Atsižvelgiant į dažnį ir sunkumą, skysčių kaupimasis yra kumuliacinis (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją, kurie buvo mirtini (1,7%))	Infekcija, susijusi su 4 laipsnio neutropenija (3/4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%); anemija (3/4 laipsnio – 8,9%)	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 4,1%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 4%); disgeuzija (sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija; hipertenzija; hemoragija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja (sunki – 2,7%)		
Virškinimo sistemos 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 (stiprus – 1%); virškinimo trakto hemoragija (sunki – 0,3%)	Ezofagitas (sunkus – 0,4%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3/4 laipsnio – 5,9%); nagų pažeidimas (sunkus – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (< 4%); 3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (< 3%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (< 2%)	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukkelto gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo, susijusio su 3/4 laipsnio trombocitopenija, epizodai.

Nervų sistemos sutrikimai

Pastebėta, kad 35,3% pacientų, gydomų 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, pasireiškė neurotoksinis poveikis, kuris per 3 mėn. išnyko savaime.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti. Buvo vienas alopecijos, kuri tyrimo pabaigoje išliko, atvejais. 73% odos reakcijų išnyko per 21 parą.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Mediana bendros dozės, dėl kurios gydymą reikėjo nutraukti, buvo didesnė negu 1000 mg/m² kūno paviršiaus, mediana laiko, per kurį išnyko skysčių sankaupa – 16,4 savaitės (svyravimo ribos – 0 - 42 savaitės). Vidutinio sunkumo arba sunkaus skysčio susilaikymo pradžia pacientams, kuriems buvo taikyta premedikacija yra uždelsta (bendros dozės mediana – 818,9 mg/m² kūno paviršiaus), palyginti su pacientais, kuriems premedikacija nebuvo taikyta (bendros dozės mediana 489,7 mg/m² kūno paviršiaus), tačiau tai pastebėta tik kai kuriems pacientams ankstyvųjų gydymo ciklų metu.

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį vien DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 54,2%); anemija (3/4 laipsnio – 10,8%) trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7%)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2,5%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 3,3%); stomatitas (3/4 laipsnio – 1,7%); vėmimas (3/4 laipsnio – 0,8%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Nagų pažeidimas (sunkus – 0,8%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,8%); skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 2%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir doksorubicinu

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

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir cisplatina

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 51,5%); anemija (3/4 laipsnio – 6,9%); trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio- 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 9,6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 7,6%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 6,4%); stomatitas (3/4 laipsnio – 2%)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimas (sunkus – 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%); skysčio susilaikymas	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	(sunkus – 0,7%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (2,1%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (1,3%)	3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (0,5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (0,3%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3/4 laipsnio – 32%); febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją, susijusią su karščiavimu ir gydymu antibiotikais) arba neutropeninis sepsis;	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; dizgeuzija; hipestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Edema dėl limfos stazės	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dispnėja; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas; vėmimas; vidurių užkietėjimas; Stomatitas; dispepsija; pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; eritema; išbėrimas; nagų pažeidimai	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija; artralgija; galūnių skausmas; kaulų skausmas; nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija; periferinė edema; pireksija; nuovargis; gleivinės uždegimas; skausmas; liga, panaši į gripą; krūtinės	Letargija

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	skausmas; šalčio krėtimas	
Tyrimai	Kūno svorio padidėjimas	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukkelto gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu, 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 dažnas poveikis. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams hematologinio toksiškumo dažnis buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (pagal NVI– BTK kriterijus) 3/4 laipsnio neutropenija pasireiškė atitinkamai 32% ir 22%). Įsidėmėtina, kad tai tikriausiai nepakankamas įvertinimas, kadangi taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, neutropenija pasireiškė 97% pacientų, 76% ji buvo 4-ojo laipsnio, atsižvelgiant į mažiausią neutrofilų kiekį. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams febrilinės neutropenijos ar neutropeninio sepsio dažnis taip pat buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (atitinkamai 23% ir 17%).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir kapecitabinu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	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	Dizgeuzija (3/4 laipsnio – < 1%); parestezija (3/4 laipsnio – < 1%)	Galvos svaigimas; galvos skausmas (3/4 laipsnio – < 1%); periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3/4 laipsnio – 2%)	Dispėja (3/4 laipsnio – 1%); kosulys (3/4 laipsnio – < 1%); epistaksė (3/4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3/4 laipsnio – 18%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 14%); pykinimas (3/4 laipsnio – 6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 4%); vidurių užkietėjimas (3/4 laipsnio – 1%); pilvo skausmas (3/4 laipsnio – 2%); dispepsija	Viršutinės pilvo dalies skausmas; burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Plaštakų ir pėdų sindromas (3/4 laipsnio – 24%);	Dermatitas; eriteminis išbėrimas (3/4

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	alopecija (3/4 laipsnio – 6%); nagų pažeidimai (3/4 laipsnio – 2%)	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/silpnumas (3/4 laipsnio – 5%); periferinė edema (3/4 laipsnio – 1%)	Letargija; skausmas
Tyrimai		Kūno svorio sumažėjimas; 3/4 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas (9%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir prednizonu arba prednizolonu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (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		Jautrumo padidėjimas (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 padidėjimas (3/4 laipsnio – 0,6%)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3/4 laipsnio – 0,3%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3/4 laipsnio – 0%) Dispėja (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/faringitas (3/4 laipsnio – 0,9%); vėmimas (3/4 laipsnio – 1,2%)	
Odos ir poodinio audinio	Alopecija;	Eksfoliacinis išbėrimas (3/4

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
sutrikimai	nagų pažeidimai (nesunkūs)	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%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,6%)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant DOCETAXEL KABI 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT didelės rizikos lokaliai progresavusio ar metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui (STAMPEDE tyrimas), sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 12 %) Anemija Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio – 15 %)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1 %)
Endokrininiai sutrikimai		Cukrinis diabetas (3-4 laipsnio – 1%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija
Psichikos sutrikimai	Nemiga (3 laipsnio – 1 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (≥ 3 laipsnio – 2 %) ^a Galvos skausmas	Svaigulys
Akių sutrikimai		Matomo vaizdo neryškumas
Širdies sutrikimai		Hipotenzija (3 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (3 laipsnio – 1 %) Kosulys (3 laipsnio – 0 %) Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3 laipsnio – 1 %)	Faringitas (3 laipsnio – 0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3 laipsnio – 3 %) Stomatitas (3 laipsnio – 0 %) Vidurių užkietėjimas (3 laipsnio – 0 %) Pykinimas (3 laipsnio – 1 %) Dispepsija Pilvo skausmas (3 laipsnio – 0 %) Dujų kaupimasis žarnyne	Vėmimas (3 laipsnio – 1 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3 laipsnio – 3 %) ^a Nagų pažeidimai (3 laipsnio – 1 %)	Išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 2 %) Į gripą panašūs simptomai (3 laipsnio – 0 %) Astenija (3 laipsnio – 0 %) Skysčių susilaikymas	Karščiavimas (3 laipsnio – 1 %) Burnos kandidamikoze Hipokalcemija (3 laipsnio – 0 %) Hipofosfatemija (3-4 laipsnio – 1 %) Hipokalemija (3 laipsnio – 0 %)

^a GETUG AFU15 tyrimo duomenys

Lentelėje pateiktos pacienčių, sergančių į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, gydomų 75 mg/m² kūno paviršiaus DOCETAXEL KABI doze kartu su dokсорubicinu ir ciklofosfamidų, nepageidaujamos reakcijos ir bendri adjuvantinio gydymo duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3/4 laipsnio – 2,4%); infekcinė liga dėl neutropenijos (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 – DN)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 1,5%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3/4 laipsnio – 0,6%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – <0,1%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0%)	Sinkopė (3/4 laipsnio – 0%); neurotoksinis poveikis (3/4 laipsnio – 0%); mieguistumas (3/4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3/4 – < 0,1%)	Padidėjęs ašarojimas (3/4 laipsnio – 0,1%)	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,2%)	
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujagyslių išsiplėtimas (3/4 laipsnio – 0,5%)	Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0%); flebitas (3/4 laipsnio – 0%)	Edema dėl limfos stazės (3/4 laipsnio – 0%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir		Kosulys (3/4 laipsnio – 0%)	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
tarpuplaučio sutrikimai			
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	Amenoreja (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3/4 laipsnio – 10,0%); karščiavimas (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN); periferinė edema (3/4 laipsnio – 0,2%)		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%); kūno svorio sumažėjimas (3/4 laipsnio – 0,2%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu bei gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su doksorubicinu ir cuklofosfamidų, aprašymas

Nervų sistemos sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 84 pacientėms (11,3%) TAC grupėje ir 15 pacienčių (2%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 10 pacienčių (1,3%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,3%) FAC grupėje. Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko

pradėjus stebėjimo laikotarpį 10 pacienčių (1,9%) TAC grupėje ir 4 pacientėms (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 3 pacientėms (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Širdies sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad 26 pacientams (3,5%) TAC grupėje ir 17 pacientų (2,3%) FAC grupėje pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Visiems abiejų grupių pacientams, išskyrus vieną pacientą, stazinis širdies nepakankamumas pasireiškė praėjus daugiau, kaip 30 parų po gydymo. TAC ir FAC grupėse dėl stazinio širdies nepakankamumo mirė, atitinkamai, 2 ir 4 pacientai. Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) stazinio širdies nepakankamumo atvejų TAC grupėje nebuvo ir viena TAC grupės pacientė mirė nuo dilatacinės kardiomiopatijos, o FAC grupėje stazinis širdies nepakankamumas išliko 1 pacientei (0,2%).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad per stebėjimo laikotarpį 687 pacientams iš 744 (92,3%), gydytiems TAC ir 645 pacientams iš 736 (87,6%), gydytiems FAC, chemoterapijos pabaigoje alopecija išliko.

Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) alopecija išliko 29 pacientams TAC grupėje (3,9 %) ir 16 pacientų FAC grupėje (2,2 %).

Tyrimo GEICAM 9805 metu alopecija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 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. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) alopecija išliko 3 pacientėms (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 202 pacientėms iš 774 (27,2%) TAC grupėje ir 125 pacientėms iš 736 (17,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) amenorėja išliko 121 pacientei iš 774 (16,3%) TAC grupėje ir 86 pacientėms (11,7%) FAC grupėje. Tyrimo GEICAM 9805 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 18 pacienčių (3,4%) TAC grupėje ir 5 pacientėms (1,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) amenorėja išliko 7 pacientėms (1,3%) TAC grupėje ir 4 pacientėms (0,8%) FAC grupėje.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 119 pacienčių iš 774 (16,0%) TAC grupėje ir 23 pacientėms iš 736 (3,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė edema išliko 19 pacienčių (2,6%) TAC grupėje ir 4 pacientėms (0,5%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 11 pacienčių iš 774 (1,5%) TAC grupėje ir 1 pacientei iš 736 (0,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) limfedema išliko 6 pacientėms (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,1%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 236 pacientėms iš 774 (31,7%) TAC grupėje ir 180 pacienčių iš 736 (24,5%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) astenija išliko 29 pacientėms (3,9%) TAC grupėje ir 16 pacienčių (2,2%) FAC grupėje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 4 pacientėms (0,8%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) TAC grupėje periferinės edemos atvejų nebuvo, o FAC grupėje ji išliko 1 pacientei (0,2%).

Limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 5 pacientams (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 12 pacienčių (2,3%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientams (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija/Mielodisplazinis sindromas

Po tyrimo TAX316 10 metų stebėjimo laikotarpio, ūminė leukemija pasireiškė 3 iš 744 pacienčių (0,4%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacienčių (0,1%) FAC grupėje. Viena TAC grupės pacientė (0,1%) ir 1 FAC grupės pacientė (0,1%) mirė nuo ūminės mieloleukemijos stebėjimo laikotarpiu (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai). Mielodisplazinis sindromas buvo nustatytas 2 iš 744 pacienčių (0,3%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacienčių (0,1%) 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.

Neutropenijos 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.

Pacientų, gydomų TAC ir pirminei profilaktikai vartojusių arba nevartojusių G-KSF, pasireiškusių neutropenijos komplikacijos (GEICAM 9805)

	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai nevartojo G-CSF (n =111) n (%)	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai vartojo G-CSF (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)
Neutropenijos sukelta infekcija (3/4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lentelėje pateikti skrandžio adenokarcinomos gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su su cisplatina ir 5–fluorouracilu, nepageidaujamo poveikio duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Su neutropenija susijusi infekcija; infekcinė liga (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	Jautrumo padidėjimas (3/4	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2,3%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%)
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 1%)
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%); virškinimo trakto skausmas (3/4 laipsnio – 1%); ezofagitas/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 0,7%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%)	Išbėrimas, niežulys (3/4 laipsnio – 0,7%); nagų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,7%); odos eksfoliacija (3/4 laipsnio – 0%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 19%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 2,3%); skysčio susilaikymas (sunkus/gyvybei pavojingas – 1%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientams sergantiems skrandžio adenokarcinoma ir gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nepaisant G-KSF vartojimo, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 17,2% ir 13,5% gydomų pacientų. Antrinė profilaktika G-KSF taikyta 19,3% pacientų (10,7% ciklų). Iš pacientų, kuriems buvo taikomas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 12,1% ir 3,4%, iš pacientų, kuriems toks gydymas nebuvo taikytas – atitinkamai 15,6% ir 12,9% (žr. 4.2 skyrių).

Lentelėje pateikti galvos ir kaklo vėžio gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina bei 5- fluorouracilu nepageidaujamo poveikio duomenys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 6,3%); su neutropenija susijusi infekcija		
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		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija; periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3/4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3/4 laipsnio – 0,6%)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (L 3/4 – 10,9%)	Niežtintis išbėrimas; odos sausmė; 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%); skysčio susilaikymas; edema		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas	

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 324)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3/4 laipsnio – 3,6%)	Su neutropenija susijusi infekcija	
Gerybiniai,		Vėžio skausmas (3/4	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		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%); febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Jautrumo padidėjimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 12%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija (3/4 laipsnio – 0,4%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas	Konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 2%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimas
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/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 12%); vidurių užkietėjimas (3/4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3/4 laipsnio – 0,8%); virškinimo trakto skausmas (3/4 laipsnio – 1,2%); virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%); niežtintis išbėrimas	Odos sausmė; odos deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 4%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 3,6%); skysčio susilaikymas (3/4		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	laipsnio – 1,2%); edema (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Kūno svorio sumažėjimas		Kūno svorio padidėjimas

Poveikis, nustatytas medikamentu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (įskaitant cistas ir polipus)

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio (dažnis nežinomas), įskaitant ne Hodžkino limfomą, atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį. Pagrindinių krūties vėžio gydymo TAC schema klinikinių tyrimų metu pranešta apie ūminę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą (dažnis nežinomas).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Pastebėti kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir kitokių nepageidaujamų kraujo reakcijų atvejai. Buvo diseminuoto intravaskulinio krešėjimo (angl. DIC), dažnai susijusio su sepsiu ar įvairių organų funkcijos nepakankamumu, atvejų.

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo keli atvejai anafilaksinio šoko, kartais net mirtino. Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą (dažnis nežinomas) docetakseliu gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo docetakseliu metu retais atvejais atsirado traukulių arba ištiko laikinas sąmonės praradimas. Tokių reakcijų kartais kildavo docetakselio infuzijos metu.

Akių sutrikimai

Buvo paskelbta apie retus laikinus regos sutrikimus (blykčiojimą, šviesos žybčiojimą, skotomą), paprastai pasireiškusių vaistinio preparato infuzijos metu ir susijusių su padidėjusio jautrumo reakcija. Infuziją nutraukus, toks poveikis išnykdavo. Retais atvejais pasireiškė ašarojimas, susijęs arba nesusijęs su konjunktyvitu, bei ašarų latakų obstrukcija, lėmusi gausų ašarojimą. Gauta pranešimų apie cistinės geltonosios dėmės edemos (GDE) atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Pranešta apie retais atvejais pasireiškusi toksinį poveikį ausims, klausos sutrikimą ir (arba) apkurimą.

Širdies sutrikimai

Pranešta apie retus miokardo infarkto atvejus. Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (dažnis nežinomas), kuri kai kuriais atvejais buvo mirtina, atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido.

Kraujagyslių sutrikimai

Yra pranešimų apie retus venų tromboembolijos atvejus.

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 enterokolitas, įskaitant kolitą, išeminį kolitą ir neutropeninį enterokolitą,

kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas).

Retais atvejais pasireiškė dehidratacija dėl poveikio virškinimo traktui, įskaitant enterokolitą ir virškinimo trakto perforaciją.

Retais atvejais stebėtas žarnų nepraeinamumas ar obstrukcija.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai retais atvejais pasireiškė hepatitas, kuris kartais buvo mirtinas, daugiausiai pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi dar prieš pradedant gydyti.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams pasireiškė raudonosios odos vilkligės, pūsulinio išbėrimo, pvz., daugiaformės eritemos, ir sunkių odos nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), atvejų. Buvo į sklerodermiją panašių pokyčių, prieš kuriuos paprastai pasireiškė periferinė edema dėl limfos stazės. Gauta pranešimų apie negrįžtamos alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Paskelbta apie inkstų nepakankamumo ir pažeidimo atvejus. Apie 20% iš jų negrėsė ūminio inkstų nepakankamumo rizika, pvz., kaip kad kartu vartojant nefrotoksinių vaistinių preparatų ar sergant virškinimo trakto sutrikimu.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

Buvo stebėtas injekcijos vietos reakcijos atsinaujinimas (odos reakcijos pasikartojimas ankstesnės ekstravazacijos vietoje po docetakselio suleidimo kitoje vietoje) ankstesnės ekstravazacijos vietoje (dažnis nežinomas).

Skysčių susilaikymas nebuvo susijęs su ūmine oligurija ar hipotenzija. Buvo retų dehidracijos ir plaučių edemos atvejų.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Gauta pranešimų apie elektrolitų pusiausvyros sutrikimo atvejus. Gauta pranešimų apie hiponatremijos atvejus, kurie dažniausiai pasireiškė kartu su dehidratacija, vėmimu ir pneumonija. Buvo hipokalemijos, hipomagnezemijos ir hipokalcemijos atvejų, paprastai susijusių su virškinimo trakto sutrikimais, ypač viduriavimu. Pranešta apie naviko lizės sindromo, kuris gali būti mirtinas, atvejus (dažnis nežinomas).

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Pranešta apie vartojant docetakselio pasireiškusio miozito atvejus (dažnis nežinomas).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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 kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešta apie kelis perdozavimo atvejus. Docetakselio priešnuodis nežinomas. Preparato perdozavus, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje, atidžiai ir nuolat stebint gyvybines funkcijas. Perdozavimo atveju tikėtinas nepageidaujamų reiškinių sustiprėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos – kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Nustačius perdozavimą, pacientą reikia nedelsiant pradėti taikyti gydyti G-KSF, prireikus – ir simptominio gydymo priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs preparatai, taksanai, ATC kodas: L01CD02

Veikimo mechanizmas

Docetakselis yra antinavikinis vaistinis preparatas, kuris skatina tubulino jungimąsi į stabilius mikrovamzdelius ir slopina jų iširimą. Dėl tokio poveikio gerokai sumažėja laisvo tubulino kiekis. Įtakos protofilamentų skaičiui docetakselio prisijungimas prie mikrovamzdelių nedaro.

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

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų *in vitro* metu docetakselis darė citotoksinį poveikį įvairioms graužikų ir žmonių navikinių ląstelių linijoms ir ką tik pašalintoms žmogaus navikų ląstelėms klonogeninių tyrimų metu. Ląstelėse atsiranda didelė docetakselio koncentracija ir jose šis vaistinis preparatas išlieka ilgai. Be to, nustatyta, kad docetakselis veikia kai kurias (bet ne visas) ląstelių linijas, kuriose labai stipriai išreikšta glikoproteino P ekspresija (ją koduoja naviko atsparumą daugeliui vaistinių preparatų lemiantis genas). *In vivo* docetakselio poveikis nepriklauso nuo jo vartojimo tvarkos ir jam būdingas platus tyrimais nustatyto antinavikinio aktyvumo spektras prieš progresavusius graužikų navikus ir persodintus žmogaus navikus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

Adjuvantinė terapija DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgius apėmęs krūties vėžys (TAX 316)

Docetakselio vartojimą adjuvantinei 18 – 70 metų pacienčių, sergančių operuotinu limfmazgius apėmusiu krūties vėžiu, kurių būklė pagal $KPS \geq 80\%$, terapijai paremia daugiacentriai atviru būdu atlikti atsitiktinių imčių tyrimai. Suskirstčius pagal apimtų limfmazgių skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, į veną infuzuojama per valandą po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių (TAC grupė), arba 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino doze, po kurios infuzuojama 500 mg/m² kūno paviršiaus fluorouracilo doze ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido doze (FAC grupė). Abu dozavimo būdai buvo taikomi kas 3 savaitės šešis ciklus. Docetakselio doze buvo infuzuojama į veną per valandą, kitų vaistinių preparatų doze buvo švirkščiama iš karto (angl. *bolus*) į veną pirmą gydymo ciklo parą. Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija) buvo taikoma antrinė profilaktika G-CSF. TAC grupės pacientams nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotiku, t. y. jie 10 parų iš eilės gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamą kitą antibiotiką). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurių krūties vėžyje buvo estrogenų ir (arba) progesterono receptorių, 5 metus iš eilės vartojo po 20 mg tamoksifeno per parą. Adjuvantinė radioterapija buvo skiriama laikantis gydymo įstaigoje galiojančių nurodymų ir buvo taikyta 69% pacientų iš TAC grupės ir 72% iš FAC grupės. Buvo atlikti du tarpiniai ir vienas galutinis tyrimas.

Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 išgyvenamumo be ligos reiškinių (angl. *DFS*) 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 ligos reiškinių arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis (angl. *DFS*), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (angl. *OS*).

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 96 mėn., atlikta galutinė analizė.

Nustatyta, kad TAC grupės pacientų išgyvenamumo be ligos reiškinių trukmė buvo reikšmingai ilgesnė negu FAC grupės. Dešimtaisiais metais ligos recidyvų dažnis TAC grupės pacientams buvo mažesnis negu FAC grupės (atitinkamai 39% ir 45%), t. y. absoliuti rizika sumažėjo 6% ($p = 0,003$). Bendras TAC grupės pacientų išgyvenamumas dešimtaisiais metais taip pat buvo reikšmingai didesnis negu FAC grupės (atitinkamai 76% ir 69%), t. y. absoliuti mirties rizika sumažėjo 7% ($p = 0,002$).

Kadangi pacienčių, kurioms buvo metastazės į limfmazgius (4+), santykis DFS ir OS buvo statistiškai nereikšmingas, todėl naudos ir rizikos santykis TAC grupės pacientėms galutinėje analizėje nepateiktas.

Apskritai, tyrimo rezultatai rodo teigiamą naudos ir rizikos santykį TAC lyginant su FAC grupių gydymo rezultatais.

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

Pacienčių poaibiai	Pacienčių skaičius	Išgyvenamumas be ligos reiškinių			Bendras išgyvenamumas		
		Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=	Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=
Apimtų 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	0,67–1,112	0,2746

* Mažesnis už vienetą RS rodo, kad gydymas TAC, palyginti su gydymu FAC, yra susijęs su ilgesne išgyvenamumo trukme tiek be ligos reiškinių, tiek bendru išgyvenamumu.

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgių neapėmęs krūties vėžys ir kurioms reikia taikyti chemoterapiją (GEICAM 9805)

Atviru būdu atlikto daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu adjuvantinei terapijai buvo vartojama DOCETAXEL KABI pacientėms, sergančioms operuotinu limfmazgių neapėmusiu krūties vėžiu, tinkamų spindulinei terapijai. Atsitiktinių imčių metodika buvo taikyta 1060 pacienčių, kurioms DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota po valandos po doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² (TAC grupės 539 pacientai) kūno paviršiaus dozės pavartojimo, arba doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės, pavartotos po fluorouracilo 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės (521 pacientė FAC grupėje), kaip adjuvantinis gydymas operuotino į limfmazgius nemetastazavusio krūties vėžio didelės atkričio rizikos pagal 1998 St.Gallen kriterijus: (auglio dydis > 2 cm ir (arba) negatyvus ER ir PR ir (arba) didelis histologinis/branduolių laipsnis (2 -3 laipsnis) ir (arba) jaunesnis, kaip 35 metai, pacientėms. Abu gydymo būdai buvo taikomi vieną kartą per 3 savaites 6 ciklų laikotarpiu. DOCETAXEL KABI infuzijos trukmė – 1 valanda, visi kiti vaistiniai preparatai vartojami į veną pirmą parą kas tris savaites. Atsitiktiniu būdu atrinkus 230 pacienčių, TAC grupės pacientėms buvo atlikta pirminė profilaktika G-CFS. Pacientėms, kurios pirminei profilaktikai vartojo G-CFS, 4 laipsnio neutropenija, febrilinė neutropenija ir su neutropenija susijusi infekcija sumažėjo (žr. 4.8 skyrių). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurioms nustatyta ER+ ir (arba) PgR+ tumoras ne ilgiau kaip 5 metus vartojo tamoksifeno 20 mg vieną kartą per parą. Adjuvantinė spindulinė terapija laikantis gydymo įstaigos nuorodų buvo taikoma 57, 3% pacienčių, gydomų TAC ir 51, 2% pacienčių, gydomų FAC.

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; PI 95% (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; PI 95% (0,46–1,26; p= 0,29). Vis dėlto, 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 nemetastazavusiu krūties vėžiu, poaibio adjuvantinės terapijos analizė (Numatytų gydyti pacienčių analizės duomenys)

Pacientų poaibis	Pacientų skaičius TAC grupėje	Išgyvenamumas, be ligos reiškinų	
		Rizikos santykis*	PI 95%
Bendras	539	0,68	0,49–0,93
1 Amžiaus kategorija			
< 50 metų	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 metų	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
Hormoninių receptorių reikšmės			
Negatyvūs	195	0,7	0,45–1,1
Pozityvūs	344	0,62	0,4–0,97
Auglio dydis			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinio skirstymo laipsniai			
1 laipsnis (įskaitant	64	0,79	0,24–2,6

Pacientų poaibis	Pacientų skaičius TAC grupėje	Išgyvenamumas, be ligos reiškinių	
		Rizikos santykis*	PI 95%
neįvertintą)			
2 laipsnis	216	0,77	0,46–1,3
3 laipsnis	259	0,59	0,39–0,9
Menopauzės reikšmės			
Premenopauzė	285	0,64	0,40–1
Postmenopauzė	254	0,72	0,47–1,12

*rizikos santykis (TAC/FAC), jei jis mažesnis, kaip 1, vadinasi, TAC, lyginant su FAC, yra susijęs su ilgesniu išgyvenamumu, neesant ligos progresavimui.

Pacienčių, atrinktų pagal 2009 St.Gallen chemoterapijos kriterijus – (ITT populiacija) išgyvenamumo be ligos reiškinių poaibio analizė. Tyrimo rezultatai pateikti lentelėje

	TAC	FAC	Rizikos santykis (TAC/FAC)	
Poaibis	(n=539)	(n=521)	(PI 95%)	p reikšmės
Indikacijos chemoterapijai ^a				
Ne	18/214	26/227	0,796	0,4593
Taip	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC – docetakselis, doksorubicinas ir ccklofosfamidai

FAC – 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI – Pasikliautinumo intervalas

ER – estrogeniniai receptoriai

PR – progesteroniniai receptoriai

aER/PR- neigiamas arba 3 laipsnio auglys, arba auglys didesnis kaip 5 cm.

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

Gydymas vien tik DOCETAXEL KABI

Atlikti du III fazės atsitiktinių imčių palyginamieji tyrimai, kuriuose dalyvavo metastaziniu krūties vėžiu sergantys pacientai, iš kurių 326 buvo neveiksmingas ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistais preparatais, 392 – antraciklinais. Rekomenduojama docetakselio dozė buvo infuzuojama rekomenduojama tvarka: 100 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistais preparatais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis lygintas su doksorubicinu (75 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės).

Docetakselis, palyginti su doksorubicinu, didino atsako dažnį (atitinkamai 52% ir 37%, p = 0,01) ir trumpino laiką iki atsako pasireiškimo (atitinkamai 12 savaičių ir 23 savaitės, p = 0,007), tačiau neveikė bendros išgyvenamumo trukmės (atitinkamai 15 mėn. ir 14 mėn., p = 0,38) ir laiko iki ligos progresavimo (atitinkamai 27 savaitės ir 23 savaitės, p = 0,54). Trys docetakseliu gydyti pacientai (2%) gydymą docetakseliu nutraukė dėl skysčio susilaikymo ir 15 pacientų (9%) nutraukė doksorubicino vartojimą dėl toksinio poveikio širdžiai (3 pacientai mirė nuo stazinio širdies nepakankamumo).

Pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis buvo lygintas su mitomicino C (12 mg/m² kūno paviršiaus kas 6 savaitės) ir vinblastino (6 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės) derinio poveikiu. Docetakselis didino atsako dažnį (33%, palyginti su 12%, p < 0,0001), ilgino laikotarpį iki ligos progresavimo (19 savaičių, palyginti su 11 savaičių, p = 0,0004) ir bendro išgyvenamumo trukmę (11 mėn., palyginti su 9 mėn., p = 0,01).

Šių dviejų III fazės klinikinių tyrimų metu docetakselio saugumas buvo panašus į nustatytą II fazės tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Atviru būdu atlikto III fazės daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu progresavusių krūties vėžiu sergančioms pacientėms, anksčiau gydytoms chemoterapiniais vaistiniais preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, docetakselio monoterapijos veiksmingumas buvo lygintas su paklitakselio poveikiu. 449 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama į veną per valandą, arba 175 mg/m² kūno paviršiaus paklitakselio doze, infuzuojama į veną per 3 val. Tiek vienas, tiek kitas gydymo būdas buvo taikomas kas 3 savaitės.

Docetakselis, palyginti su paklitakseliu, ilgino laikotarpio medianą iki ligos progresavimo (atitinkamai 24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; $p < 0,01$) bei bendro išgyvenamumo trukmę (atitinkamai 15,3 mėn. ir 12,7 mėn., $p = 0,03$), tačiau pirmaeilės vertinamosios baigties t. y. bendro atsako dažnio, neveikė (atitinkamai 32% ir 25%; $p = 0,1$). Docetakseliu gydomoms pacientėms 3/4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis, negu gydomiems paklitakseliu (atitinkamai 55,4% ir 23%).

Gydymas DOCETAXEL KABI ir doksorubicino deriniu

Atliktas didelės apimties III fazės atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios anksčiau negydytu metastaziniu krūties vėžiu. Tiriamosios buvo suskirstytos į grupes gydyti doksorubicino (50 mg/m² kūno paviršiaus) ir docetakselio (75 mg/m² kūno paviršiaus) deriniu (AT grupė) arba doksorubicino (60 mg/m² kūno paviršiaus) ir ciklofosfamido (600 mg/m² kūno paviršiaus) deriniu (AC grupė). Abiejų grupių pacientėms vaistinių preparatų buvo infuzuojama pirmą kiekvieno 3 savaitių gydymo ciklo parą.

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo (angl. *TTP*) buvo reikšmingai ilgesnis negu AC grupės ($p = 0,0138$). AT grupės pacientų *TTP* mediana buvo 37,3 savaitės (95% PI: 33,4 - 42,1), AC grupės pacientų – 31,9 savaitės (95% PI: 27,4-36).
- AT grupės pacientų bendras atsako dažnis (angl. *ORR*) buvo reikšmingai didesnis už AC grupės ($p = 0,009$). AT grupės pacientų *ORR* buvo 59,3% (95% PI: 52,8 - 65,9), AC grupės pacientų – 46,5% (95% PI: 39,8 - 53,2%).

Šio tyrimo metu AT grupės, palyginti su AC grupės, pacientėms dažniau pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (atitinkamai 33,3% ir 10%), infekcinė liga (atitinkamai 8% ir 2,4%), viduriavimas (atitinkamai 7,5% ir 1,4%), astenija (atitinkamai 8,5% ir 2,4%) ir skausmas (atitinkamai 2,8% ir 0%). Tačiau AC grupės pacientėms dažniau pasireiškė sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus toksinis poveikis širdžiai: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 20\%$ (atitinkamai 13,1% ir 6,1%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 30\%$ (atitinkamai 6,2% ir 1,1%). Dėl toksinio vaistinių preparatų poveikio mirė viena AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir keturios AC grupės pacientės (viena nuo sepsinio šoko, trys – nuo stazinio širdies nepakankamumo).

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

Gydymas DOCETAXEL KABI ir trastuzumabo deriniu

Gydymas docetakselio ir trastuzumabo deriniu tirtas metastaziniu krūties vėžiu su HER 2 ekspresija sergančioms pacientėms, kurioms chemoterapija dėl metastazinės ligos anksčiau taikyta nebuvo. 187 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su trastuzumabu arba be jo. 60% tiriamųjų anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo antraciklinas. Docetakselio derinys su trastuzumabu buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar pacientui anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija antraciklinu, ar ne. Šio pagrindžiamojo tyrimo metu HER 2 buvimas buvo nustatytas imunohistochemijos (IHC) būdu. Maža pacienčių dalis buvo tirta fluorescencine *in situ* hibridizacija

(FISH). 87% šiame tyrime dalyvavusių pacientų liga IHC duomenimis buvo 3+, 96% – ICH duomenimis 3+ ir (arba) FISH teigiami. Veiksmingumo rezultatai patekti toliau esančioje lentelėje.

Parametras	Docetakselis ir trastuzumabas derinys 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)	5,1 (4,4 – 6,2)
TTP mediana (mėn.) (95% PI)	10,6 (7,6 – 12,9)	5,7 (5 – 6,5)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėn.) (95% PI)	30,5 ² (28,8 – ne)	22,1 ² (17,6 – 28,9)

TTP – laikas iki ligos progresavimo;

ne – reiškia, kad jo negalima buvo apytikriai apskaičiuoti arba jis nepasiektas.

¹ Visos analizės (numatytų gydyti pacientų) duomenys.

² Apskaičiuota išgyvenamumo trukmės mediana.

Gydymas DOCETAXEL KABI ir kapecitabino deriniu

Lokalaus progresavusio ar metastazinio krūties vėžio gydymą docetakselio ir kapecitabino deriniu po neveiksmingo gydymo citotoksinais preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, nurodo vieno daugiacentrio III fazės atsitiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo duomenys. Šio tyrimo metu 255 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo atrinktos gydyti doksitacelio (75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės) ir kapecitabino (po 1 250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą 2 savaites, po to – savaitės pertrauka) deriniu, 256 – vien docetakseliu (100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių išgyvenamumas buvo geresnis (p = 0,0126). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 442 paros, gydymų vien docetakseliu – 352 paros. Bendras objektyvaus atsako dažnis visoje atsitiktinių imčių būdu parinktoje populiacijoje (tyrėjo vertinimu) buvo toks: gydytų docetakselio ir kapecitabino deriniu – 41,6%, gydytų vien docetakseliu – 29,7% (p = 0,0058). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių (p < 0,0001). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo buvo 186 paros, gydymų vien docetakseliu – 128 paros.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija kartu su spinduline terapija arba be jos

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti pacientai, duomenys rodo, kad 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė gydomų pacientų laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis, palyginti su pacientais, kuriems taikoma geriausia palaikomoji priežiūra (angl. BSC) (atitinkamai 12,3 savaitės ir 7 savaitės). Docetakseliu gydytų pacientų vienerių metų išgyvenamumas taip pat buvo reikšmingai didesnis nei BSC grupės pacientų (atitinkamai 40% ir 16%). Be to, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė gydomiems pacientams, palyginti su tais, kuriems buvo taikoma BCS, reikėjo mažiau morfino grupės analgetikų (p < 0,01), nemorfininių analgetikų (p < 0,01), kitokių nuo ligos priklausomų vaistinių preparatų (p < 0,06) ir radioterapijos (p < 0,01). Bendras pacientų, kurių būklė buvo galima įvertinti, atsako dažnis buvo 6,8%, atsako trukmės mediana – 26,1 savaitės.

Pacientų, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, gydymas DOCETAXEL KABI ir platinos preparato deriniu

III fazės tyrime dalyvavo 1218 neoperuotinu III B ar IV stadijos nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (angl. NSCLV) sergantys pacientai, kurių KPS rodmuo buvo 70% arba didesnis ir kuriems nuo minėtos ligos chemoterapija anksčiau taikyta nebuvo. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba kas 3 savaitės per valandą į veną infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) doze, po kurios tuoj pat per 30 – 60 min. buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (TCis) dozė, arba kas 3 savaitės į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su karbolatina (AUC 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.), arba vinorelbino (V) (jo 25 mg/m² kūno paviršiaus dozė suleidžiama į veną per 6 – 10 min. 1, 8, 15 ir 22 gydymo ciklo parą) ir cisplatinos (jos 100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuojama po vinorelbino pirmą gydymo ciklo parą) deriniu (VCis) kas 4 savaitės.

Dviejų grupių pacientų išgyvenamumo, vidutinio laikotarpio iki ligos progresavimo ir atsako dažnio duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinės analizės duomenys
Bendras išgyvenamumas (Pirmaeilė vertinamoji baigtis): Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana išgyvenamumas 1 metus (%)	11,3 46	10,1 41	Rizikos santykis: 1,122 (97,2% PI: 0,937; 1,342)* Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 5,4% (95% PI: -1,1; 12)*
išgyvenamumas 2 metus (%)	21	14	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)*
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Rizikos santykis: 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

* Koreguota dauginiu lyginimu ir pritaikyta stratifikavimo veiksniais (ligos stadijai, gydomai sričiai), remiantis pacientų, kurių stebėjimo duomenis įvertinti, duomenimis.

Antraeilės vertinamosios baigtys buvo skausmo pokytis, bendros gyvenimo kokybės pagal *EuroQoL-5D* įvertinimas, plaučių vėžio simptomų skalės rodmuo ir *Karnofsky performance status* (KPS) pokytis. Šių vertinamųjų baigčių tyrimo rezultatai paremia pirmosios vertinamosios baigties tyrimo rezultatus.

Nepavyko įrodyti nei ekvivalentiško, nei blogesnės kokybės docetakselio ir karboplatinos derinio veiksmingumo, palyginti su vinorelbino ir cisplatinos derinio veiksmingumu.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono derinio saugumas ir veiksmingumas kastracijai atspariu metastaziniu prostatos vėžiu sergantiems pacientams buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 327). 1006 pacientai, kurių KPS ≥ 60, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti:

- 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų;
- 30 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas savaitę pirmas 5 savaites 6 savaitių gydymo ciklo metu, iš viso 5 tokie gydymo ciklai;
- 12 mg/m² kūno paviršiaus mitoksantrono doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų.

Bet kuriuo iš trijų gydymo būdų gydomi pacientai nepertraukiamai vartojo po 5 mg prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą.

Pacientų, kuriems kas 3 savaitės buvo infuzuota docetakselio, bendro išgyvenamumo trukmė buvo reikšmingai ilgesnė už pacientų, gydytų mitoksantronu. Pacientų, kuriems docetakselio buvo infuzuota kas savaitę, palyginti su gydytais mitoksantronu, išgyvenamumo trukmė statistiškai reikšmingai nepailgėjo. Docetakselio ir mitoksantrono veiksmingumo vertinamųjų baigčių palyginimas pateiktas toliau esančioje lentelėje.

Vertinamosios baigtys	Docetakselis kas 3 savaitės	Docetakselis kas savaitę	Mitoksantronas kas 3 savaitės
Pacientų skaičius	335	334	337
Vidutinė išgyvenamumo trukmė (mėn.)	18,9 (17 – 21,2)	17,4 (15,7 – 19)	16,5 (14,4 – 18,6)
95% PI	0,761	0,912	--
Rizikos santykis	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
95% PI			
p- reikšmė ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Pacientų skaičius	291	282	300
PSA ^{**} atsako dažnis (%)	45,4 (39,5 – 51,3)	47,9 (41,9 – 53,9)	31,7 (26,4 – 37,3)
95% PI			
p- reikšmė [*]	0,0005	< 0,0001	--
Pacientų skaičius	153	154	157
Skausmo atsako dažnis (%)	34,6 (27,1 – 42,7)	31,2 (24 – 39,1)	21,7 (15,5 – 28,9)
95% PI			
p- reikšmė [*]	0,0107	0,0798	--
Pacientų skaičius	141	134	137
Naviko atsako dažnis (%)	12,1 (7,2 – 18,6)	8,2 (4,2 – 14,2)	6,6 (3,0 – 12,1)
95% PI			
p- reikšmė [*]	0,1112	0,5853	-

[†] Stratifikuotas logaritminis ranginis tyrimas

^{*} Statistinio reikšmingumo slenkstis – 0,0175

^{**} PSA – Specifins prostatos antigenas

Atsižvelgiant į tai, kad kas savaitę infuzuojamo docetakselio saugumas yra šiek tiek palankesnis, negu infuzuojamo kas 3 savaitės, įmanoma, kad kai kuriems pacientams gali duoti naudą gydymas kas savaitę infuzuojamu docetakseliu.

Tiriamųjų grupių pacientų bendra gyvenimo kokybė statistiškai nesiskyrė.

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

STAMPEDE tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas kartu taikant įprastinį gydymą (ADT) pacientams, sergantiems didelės rizikos lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu, buvo vertintas atsitiktinių imčių, kelių grupių ir kelių stadijų (angl. *multi-arm multi-stage*, MAMS) nuoseklių II/III fazių tyrimo (STAMPEDE – MRC PR08) metu. Iš viso 1 776 pacientai vyrai buvo įtraukti į specifines tiriamąsias grupes:

- įprastinio gydymo + docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites 6 ciklus;
- vien tik įprastinio gydymo.

Docetakselio buvo vartojama kartu su prednizonu arba prednizolonu (po 5 mg du kartus per parą, be pertraukų).

Iš 1 776 atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų 1086 (61 %) sirgo metastazavusia liga, 362 buvo atsitiktinai priskirti vartoti docetakselį kartu skiriant standartinį gydymą, o 724 pacientams skirtas tik standartinis gydymas.

Šių metastazavusių prostatos vėžiu sirgusių pacientų bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su vien tik standartinio gydymo grupe: įprastinį gydymą papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 19 mėnesių (SR=0,76, 95 % PI = 0,62-0,92, p=0,005).

Docetakselio ir kontrolinės grupės metastazavusių prostatos vėžiu sirgusiems pacientams veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautriu prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymo docetakseliu kartu skiriant prednizoną ar prednizoloną ir standartinį gydymą veiksmingumo rezultatai (STAMPEDE tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + standartinis gydymas	Vien tik standartinis gydymas
Metastazavusių prostatos vėžiu sirgusių pacientų skaičius	362	724
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	62 51-73	43 40-48
95 % PI		
Koreguota santykinė rizika		0,76
95 % PI		(0,62-0,92)
p reikšmė ^a		0,005
Be gydymo poveikio išnykimo išgyvento laikotarpio ^b mediana (mėn.)	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
95 % PI		0,66
Koreguota santykinė rizika		(0,57-0,76)
95 % PI		< 0,001
p reikšmė ^a		

^a p reikšmė apskaičiuota remiantis tikėtinumo santykio testu ir koreguota pagal visus stratifikavimo veiksnius (išskyrus centrą ir planuotą gydymą hormonais) bei stratifikuota pagal tyrimo laikotarpį

^b Be gydymo poveikio išnykimo išgyventas laikotarpis: laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki pirmojo bent vieno toliau paminėto reiškinio pasireiškimo: biocheminių rodmenų pablogėjimo (apibūdinama kaip PSA kiekio padidėjimas 50 % virš mažiausio rodmens 24 savaičių laikotarpiu bei virš 4 ng/ml, patvirtintas kartotiniu tyrimu ar gydymu); lokalaus progresavimo (limfmazgiuose) arba tolimųjų metastazių atsiradimo; su skeletu susijusių reiškinių; mirties nuo prostatos vėžio.

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas jo skiriant metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu sergantiems pacientams androgenų deprivacijos terapijos (ADT) pradžioje buvo įvertinti atsitiktinių imčių daugiacentrio III fazės tyrimo (CHAARTED) metu. Iš viso 790 pacientų vyrų buvo suskirstyti į 2 tiriamąsias grupes:

- ADT + docetakselis 75 mg/m², skiriamas ADT pradžioje kas 3 savaites 6 ciklus;
- Vien tik ADT.

Gydymo docetakselio grupėje, palyginti su vien tik ADT grupe, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė: ADT papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 13,6 mėnesio (santykinė rizika (SR)=0,61, 95 % pasikliautiniai intervalai (PI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Docetakselio ir kontrolinės grupės veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymo docetakseliu ir ADT veiksmingumas (CHAARTED tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis +ADT	Vien tik ADT
Pacientų skaičius	397	393
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)		
Visi pacientai	57,6	44,0
95 % PI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,47-0,80)	--
p reikšmė ^a	0,0003	--
Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)		
95 % PI	19,8	11,6
Koreguota santykinė rizika	16,7-22,8	10,8-14,3
95 % PI	0,60	--
p reikšmė [*]	0,51-0,72	--
	P< 0,0001	--
PSA atsakas** po 6 mėnesių – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
PSA atsakas** po 12 mėnesių – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki kastracijos atspaus prostatos vėžio pasireiškimo ^b		
mediana (mėn.)	20,2	11,7
95 % PI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,51-0,72)	--
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki klinikinio progresavimo ^c		
mediana (mėn.)	33,0	19,8
95 % PI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,50-0,75)	--
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--

Vertinamoji baigtis	Docetakselis +ADT	Vien tik ADT
---------------------	-------------------	--------------

^a Laikotarpio iki reiškinio kintamieji: stratifikuotas *log-rank* testas.

Atsako dažnio kintamieji: *Fisher's* tikslusis testas.

* p reikšmė aprašomiesiems tikslams.

** PSA atsakas: prostatos specifinio antigeno atsakas: PSA kiekis < 0,2 ng/ml, nustatytas dviem iš eilės atliktais tyrimais, tarp kurių buvo ne mažesnė kaip 4 savaitės pertrauka.

^b Laikotarpis iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsiktinei imčiai iki PSA progresavimo, klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal Standžiojo naviko atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) ar vėžio nulemtu klinikinės būklės blogėjimo tyrimo sprendimu), priklausomai nuo to, kas pasireiškia anksčiau.

^c Laikotarpis iki klinikinio progresavimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsiktinei imčiai iki klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal RECIST kriterijus ar vėžio nulemtu klinikinės būklės blogėjimo tyrimo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

Docetakselio veiksmingumas ir saugumas metastazine skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio jungties su stemple adenokarcinomą, sergantiems pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija dėl metastazinės ligos taikyta nebuvo, buvo nustatinėtas daugiacentriu atviru būdu atliekamu tyrimu. 445 pacientai, kurių KPS > 70, buvo suskirstyti į grupes gydyti arba docetakselio (T) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą), cisplatinos (C) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (TCF) kas 3 savaitės, arba cisplatinos (100 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (1 000 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (CF) kas 4 savaitės. Taikytų TCF terapijos ciklų skaičiaus mediana buvo 6 (svyravimo ribos – 1 – 16), CF – 4 (svyravimo ribos – 1 – 12). Pirmą kartą vertinamoji baigtis buvo laikotarpio iki ligos progresavimo trukmė (angl. TTP). TCF gydomiems pacientams progresavimo rizikos sumažėjimas buvo 32,1% ir jis buvo susijęs su reikšmingu TTP pailgėjimu (p = 0,0004). Bendro išgyvenamumo trukmė taip pat buvo reikšmingai ilgesnė (p = 0,0201), mirtingumo sumažėjimo rizika – 22,7%. Tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant pacientus, sergančius skrandžio adenokarcinoma

Vertinamoji baigtis	TCF (n = 221)	CF (n = 224)
Mediana TTP (mėn.) (95% PI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana (95% PI)	9,2 (8,38 – 10,58)	8,6 (7,16 – 9,46)
Išgyvenamumas 2 metus Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	18,4	8,8
	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	
Bendro atsako dažnis (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p reikšmė*	0,0106	
Ligos progresavimas (geriausias bendro atsako	16,7	25,9

Vertinamoji baigtis	TCF (n = 221)	CF (n = 224)
rodiklis) (%)		

* Nestrafikuotas logaritminis ranginis tyrimas

Pograpių, suskirstytų pagal amžių, lytį ar rasę, analizės duomenys nuolat rodė, kad gydymas TCF yra palankesnis už gydymą CF.

Išgyvenamumo medianos per 41,6 mėn. stebėjimo laikotarpio analizės duomenys tolesnio statistiškai reikšmingo skirtumo nerodo, tačiau palankūs gydymui TCF ir rodo, kad gydymo TCF, palyginti su gydymu CF, nauda yra aiškiai matoma nuo 18 mėn. iki 30 mėn.

Apskritai gyvenimo kokybės ir klinikinės naudos rezultatai nuolat palankūs gydymui TCF. TCF, palyginti su CF, gydomų pacientų laikas iki galutinio bendros sveikatos būklės pablogėjimo (nustatyto pagal QLQ-C30 klausimyną) buvo 5% ilgesnis ($p = 0,121$), be to, ilgesnis buvo ir laikas iki galutinio būklės pablogėjimo, nustatyto pagal Karnofsky skalę ($p = 0,088$).

Galvos ir kaklo vėžys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)
Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma (angl. SCCHN), buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 323). Tyrime dalyvavo 358 neoperuotina lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės pacientams buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) dozė, po jos – 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 5 paras iš eilės. Kitos (lyginamosios) grupės pacientams buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Toks režimas buvo taikomas kas 3 savaitės. Iš viso buvo 4 tokie gydymo ciklai, jeigu po antro gydymo ciklo pasireiškė bent silpnas atsakas: $\geq 25\%$ sumažėjo 2 kartus per mėnesį matuojamas naviko dydis. Praėjus mažiausiai 4 savaitėms, bet ne daugiau kaip 7 savaitėms po chemoterapijos, pacientams, kurių liga neprogresavo, 7 savaitės buvo taikoma spindulinė terapija (ST), laikantis gydymo įstaigos nuorodų (TPF/ST). Lokali sritinė spindulinė terapija buvo arba įprastinė frakcinė (1,8 – 2 Gy kartą per parą, 5 paras per savaitę, bendra dozė – 66 – 70 Gy), arba pagreitinata/hiperfrakcinė (2 kartus per parą, darant mažiausiai 6 val. pertrauką tarp frakcijų, 5 paras per savaitę). Bendra rekomenduojama dozė pagreitinintai radiacijai buvo 70 Gy, hiperfrakcionuotai – 74 Gy. Rezekciją atlikti buvo leista po chemoterapijos, prieš spindulinę terapiją arba po jos. TPF gydomiems pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais: jie pradėdant nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros 10 parų iš eilės vartojo po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamo kito antibiotiko). Šio tyrimo metu per 33,7 mėn. medianos stebėjimo laikotarpį TPF gydomų pacientų pirmąją vertinamoji baigtis, t. y. išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė (angl. PFS), buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF ($p = 0,0042$) (PFS mediana buvo atitinkamai 11,4 mėn. ir 8,3 mėn.). TPF gydomų pacientų bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmės mediana taip pat buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF (OS mediana buvo atitinkamai 18,6 mėn. ir 14,5 mėn.), mirtingumo rizikos sumažėjimas – 28 % ($p = 0,0128$). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių neoperuotinu lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos reiškinių (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1 – 14)	8,3 (7,4 – 9,1)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,7 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7 – 24)	14,5 (11,6 – 18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausio bendro atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4 – 74,6) 0,006	53,6 (46,0 – 61,0)
Geriausio bendro atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- spindulinė terapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1 – 78,8) 0,006	58,6 (51 – 65,8)
Atsako į chemoterapiją ± spindulinę terapiją 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 (TPF) 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, palyginti su PF, gydomiems pacientams reikšmingai mažiau pablogėjo bendra sveikatos būklė ($p = 0,01$, nustatyta pagal EORTC QLQ-C30 skalę).

Klinikinės naudos parametrai

TPF, palyginti su PF, gydomų pacientų būklės vertinimo skalės galvos ir kaklo būklę (kalbos suprantamumą, gebėjimą valgyti viešoje vietoje, ir dietos normalumą) analizuojančios dalies (AVS-GK) įvertinimo rezultatai buvo reikšmingai geresni. Laiko iki pirmo būklės pasunkėjimo mediana pagal PSO TCisF gydomiems pacientams buvo reikšmingai ilgesnė, negu gydomiems PF. Skausmo stiprumo balai pagerėjo abiejų gydomų grupių pacientams, vadinasi, skausmas buvo valdomas pakankamai.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324) Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių lokalia progresavusia (angl. SCCHN) buvo vertinamas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 324). Tyrime dalyvavo 501 lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Tyrime dalyvavusi populiacija buvo pacientai, sergantys techniškai neišoperuojamu naviku, pacientai, kurių išgydymo chirurginiu būdu galimybė buvo mažai tikėtina, ir pacientai, kuriems buvo siekiama išsaugoti organą. Veiksmingumas ir saugumas, atsižvelgiant vien į išgyvenamumo vertinamasias baigtis ir organo išsaugojimo sėkmę, formaliai nebuvo tiriamas. Docetakseliu (T) gydomiems pacientams pirmą gydymo ciklo parą į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė, po jos per 3 min. – 3 val. buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 1 000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 1 – 4 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuoama kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikomi 3 tokie

gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo TPF/CRT protokolo.

Lyginamosios grupės pacientams pirmą gydymo ciklo parą buvo per 30 min. – 3 val. į veną infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, po jos nepertraukiamai buvo infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5—fluorouracilo (F) per parą 1 -5 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuoama kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikyti 3 tokio gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo PF/CST protokolo.

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 CST schemą.

Spindulinės terapijos metu kas savaitė buvo per valandą į veną infuzuojama karboplatinos (taip, kad jos AUC būtų 1,5), tačiau ne daugiau kaip 7 dozės. Radiacija buvo taikoma megavoltažine įranga, frakcionavimas buvo kartą per parą (2 Gy per parą, 5 paros per savaitę, 7 savaitės, bendra dozė – 70 – 72 Gy). Pirminę ligos vietą ir (arba) kaklą buvo leista operuoti bet kuriuo laiku po CST. Visiems docetakseliu gydomos grupės pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais. Šio tyrimo metu TPF gydomiems pacientams pirmaeilė vertinamoji baigtis, t. y. bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmė, buvo reikšmingai ilgesnė (logaritminis ranginis $p = 0,0058$), negu pacientams, gydomiems PF (OS mediana – atitinkamai 70,6 mėn. ir 30,1 mėn.), mirštamumo rizikos sumažėjimas – 30% (RS = 0,7, 96% PI: 0,54 – 0,9) per stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 41,9 mėn.

Antraeilė vertinamoji baigtis, t. y. PFS, rodė ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimą 29% ir išgyvenamumo be ligos reiškinių (PFS) pailgėjimo medianą 22 mėnesiais (TPF gydytų pacientų PFS buvo 35,5 mėn., gydytų PF – 13,1 mėn.). Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (RS: 0,7; 96% PI: 0,56 – 0,9; logaritminis ranginis $p = 0,004$). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu, terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetaxel +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	0,7 (0,54 – 0,9) 0,0058	
PFS 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 atsakas (CR + PR) į chemoterapiją (%) (95% PI) *** p reikšmė	71,8 (65,8 – 77,2) 0,07	64,2 (57,9 – 70,2)
Geriausio bendro atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- spindulinę terapiją] (%) (95% PI) *** p reikšmė	76,5 (70,8 – 81,5) 0,209	71,5 (65,5 – 77,1)

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

* Nekoreguotas logrank testas

**** Nekoreguotas logrank testas, nepritaikytas daugybiniams palyginimams**

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

DN – duomenys neaktualūs

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio vaistinio preparato 20–115 mg/m² dozėmis. Šio vaistinio preparato farmakokinetikos pobūdis nepriklauso nuo dozės ir atitinka trijų kompartmentų modelį. Pusinis laikas α , β ir γ (galutinė) fazėse yra atitinkamai 4 min., 36 min. ir nuo 11,1 val iki 17,5 val., kai mėginiai imti laikotarpiu iki 24 valandų. Papildomo tyrimo, kuriuo buvo vertinama docetakselio farmakokinetika pacientams skiriant panašias dozes (75–100 mg/m²), tačiau ilgesniu laiko intervalu (22 dienas), metu buvo nustatytas ilgesnis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas (nuo 91 val. iki 120 val.). Paskutinė fazė iš dalies priklauso nuo palyginus lėto docetakselio patekimo iš periferinio kompartamento į kraują.

Pasiskirstymas

100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę infuzavus į veną per valandą, vidutinė didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje būna 3,7 mikrogramo/ml, AUC – 4,6 val./mikrogramai/ml. Vidutinis bendras organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė – 113 litrų. Atskirų žmonių organizme bendras organizmo klirensas skiriasi maždaug 50%. Prie kraujo plazmos baltymų prisijungia daugiau kaip 95% docetakselio.

Eliminacija

¹⁴C žymėto docetakselio kinetika tirta trijų vėžiu sergančių pacientų organizme. Docetakselis per 7 paras išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis po citochromo P450 katalizuojamo tretinio butilo esterio grupės oksidacinio metabolizmo. Su šlapimu ir išmatomis išsiskyrė atitinkamai 6% ir 75% infuzuoto radioaktyvumo. Maždaug 80% su išmatomis išsiskiriančio radioaktyvumo išsiskyrė per pirmas 48 val. vieno svarbiausio neaktyvaus metabolito ir trijų mažiau svarbių neaktyvių metabolitų bei labai mažo kiekio nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Populiacinės docetakselio farmakokinetikos analizė buvo atlikta remiantis farmakokinetika 577 žmonių organizme. Modeliu nustatyti farmakokinetikos parametrai buvo labai panašūs į nustatytus I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nekito priklausomai nuo paciento amžiaus ar lyties.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tirtas nedidelis pacientų skaičius (n=23), kuriems biocheminių tyrimų duomenys rodė lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (ALT, AST kiekis buvo $\geq 1,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą (angl.ULN) ir kartu šarminės fosfatazės kiekis buvo $\geq 2,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą, organizme bendras docetakselio klirensas buvo apytikriai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Lengvas ar vidutinio sunkumo skysčių susilaikymas įtakos docetakselio klirensui neturėjo. Duomenų apie sunkaus skysčių susilaikymo poveikį nėra.

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

Doksorubicino klirensui ir doksorubicino metabolito doksorubicinolio koncentracijai kraujo plazmoje kartu vartojamas docetakselis poveikio nedaro. Kartu vartojamų docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido farmakokinetika nekinta.

Kapecitabinas

I fazės tyrimo metu buvo tiriamas kartu vartojamų kapecitabino ir docetakselio poveikis vienas kito farmakokinetikai. Tyrimo rezultatai rodo, kad kapecitabinas docetakselio farmakokinetikai ($C_{\max}$ ir AUC) įtakos nedaro ir kad docetakselis svarbaus kapecitabino metabolito (5'-DFUR) farmakokinetikos neveikia.

Cisplatina

Kartu su cisplatina vartojamo docetakselio klirensas yra panašus į nustatytą monoterapijos metu. Tuoj pat po docetakselio infuzijos sulašintos cisplatinos farmakokinetika yra panaši į nustatytą monoterapijos metu.

Cisplatina ir 5-fluoruracilas

12 pacientų, sergančių solidiniais augliais ir gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, tyrimo metu nustatyta, kad vaistiniai preparatai vienas kito farmakokinetikai įtakos nedarė.

Prednizonas ir deksametazonas

Prednizono įtaką docetakselio, vartojamo kartu su įprastine premedikacija deksametazonu, farmakokinetikai tirta 42 pacientų organizme. Prednizono poveikio docetakselio farmakokinetikai nepastebėta.

Prednizonas

Nustatyta, kad docetakselio farmakokinetikai prednizonas įtakos nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ar docetakselis gali sukelti kancerogeninį poveikį, netirta.

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

Nepageidaujamas poveikis sėklidėms, toksinio poveikio tyrimų metu pasireiškęs graužikams, rodo, kad docetakselis gali trikdyti vyriškos lyties individų vaisingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80

Bevandenis etanolis

Bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Atidarius flakoną

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Suleidus į infuzijų maišelį

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina tirpinti/skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Jei į infuzijų maišelį medikamento suleidžiama taip, kaip rekomenduojama ir docetakselio infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus 6 valandas. Docetakselio infuzinį tirpalą reikia suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama, infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka nepakitusios iki 48 valandų.

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 ir jos turinys

6 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas raudonu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 6 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

DOCETAXEL KABI yra antinavikinis preparatas, todėl su juo, kaip ir kitais galimai toksiškais preparatais, dirbti ir jo tirpalą ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistinių preparatų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio) DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinio vartojimo, jo vartoti reikia nedelsiant.

Jei flakonai yra laikomi šaldytuve, prieš vartojimą reikia išimti reikalingą dėžučių, kuriose yra DOCETAXEL KABI koncentrato flakonai, kiekį ir 5 minutes palaikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje. Tinkamai paciento dozei parinkti, gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI

koncentrato infuziniam tirpalui flakono. Naudojant graduotą švirkštą, iš flakono aseptinėmis sąlygomis reikia išsiurbti reikalingą DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekį.

Viename DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

Reikalingas DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekis turi būti iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkštas į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo.

Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinių infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.

Infuzijų maišelyje esantį tirpalą reikia laikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje ir suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą, kaip ir kitus parenteriniu būdu vartojamus preparatus, prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jeigu tirpale yra nuosėdų, jį reikia sunaikinti.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo vartoti draudžiama ir jį reikia sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gegužės 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. vasario 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 8 ml koncentrato flakone yra 160 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato flakone yra 4 ml bevandenio etanolio (3,16 g).

Kiekviename 1 ml yra 520 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

- Operuotino krūties vėžio, metastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
- Operuotino krūties vėžio, nemetastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.

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

Anksčiau citotoksinais preparatais negydyto lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio monoterapija DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija antraciklinais arba alkilinančiais preparatais, buvo neveiksminga.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su trastuzumabu, jei nustatyta per didelė naviko HER 2 ekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su kapecitabinu, tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinas, buvo neveiksminga.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu ankstesnė chemoterapija buvo neveiksminga.

Anksčiau chemoterapiniais preparatais negydyto neoperuotino lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina.

Prostatos vėžys

Kastracijai atsparaus metastazavusio prostatos vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su prednizonu ar prednizolonu.

DOCETAXEL KABI vartojamas kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT), kartu su prednizonu ar prednizolonu arba be jų, metastazavusiam hormonams jautriam prostatos vėžiui gydyti.

Skrandžio adenokarcinoma

Metastazavusios skrandžio adenokarcinomos, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, jei metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Galvos ir kaklo vėžys

Lokaliam progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos pradinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Docetakseliu galima gydyti tik specializuotuose skyriuose, skirtuose gydyti citotoksine chemoterapija. Preparato galima infuzuoti tik prižiūrint kvalifikuotam priešvėžinės chemoterapijos gydytojui specialistui (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas

Gydant krūties vėžį, nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, skrandžio ar galvos ir kaklo vėžį, galima taikyti 3 parų premedikaciją geriamaisiais kortikosteroidų preparatais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t. y. po 8 mg 2 kartus per parą), išskyrus atvejus, kai yra kontraindikacijų. Premedikaciją reikia pradėti likus parai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį, rekomenduojama premedikacija deksametazonu, kurio 8 mg dozę reikia gerti likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Gydant hormonams jautrų prostatos vėžį, premedikacijai rekomenduojama skirti 8 mg geriamojo deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos, nepriklausomai nuo to, ar kartu vartojamas prednizonas ar prednizolonas (žr. 4.4 skyrių).

Hematotoksinio poveikio pavojui sumažinti profilaktiškai galima vartoti granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF).

Docetakselio į veną infuzuojama kas tris savaites. Infuzijos trukmė – 1 valanda.

Krūties vėžys

Adjuvantiniam operuotino krūties vėžio, apmėmusio limfmazgius, gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji kas 3 savaitės infuzuojama į veną, praėjus 1 val. po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių pavartojimo. Iš viso taikomi 6 tokie gydymo ciklai (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Lokalaus progresavusio arba metastazinio krūties vėžio monoterapijai rekomenduojama docetakselio dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus. Pirmajai terapijai 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė reikia derinti su 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino doze.

Gydant docetakselio ir trastuzumabo deriniu, rekomenduojama 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė infuzuoti kas 3 savaitės, reikiamą trastuzumabo dozę – kas savaitę. Pagrindžiamojo docetakselio tyrimo metu docetakselio buvo pradėta infuzuoti kitą dieną po pirmos trastuzumabo dozės infuzijos. Kitos docetakselio dozės buvo infuzuojamos tuoj pat po trastuzumabo infuzijos, jeigu suleista trastuzumabo dozė buvo toleruojama gerai. Kaip trastuzumabą dozuoti ir vartoti, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Gydant docetakselio ir kapecitabino deriniu, rekomenduojama kas 3 savaitės infuzuoti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė, o kapecitabino skirti gerti po 1250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą (30 min. laikotarpis po valgio) 2 savaites, po kurių daroma savaitės pertrauka. Kaip apskaičiuoti kapecitabino dozė, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nurodyta kapecitabino preparato charakteristikų santraukoje.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientams, kuriems dėl nesmulkialąstelinio plaučių vėžio chemoterapija taikyta nebuvo, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus, o tuoj pat po jos reikia per 30 – 60 min. sulašinti 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė. Pacientams, kuriems ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo platinos preparatas, buvo neveiksminga, rekomenduojama taikyti monoterapiją 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. 5 mg prednizono arba prednizolono dozė reikia gerti 2 kartus per parą nepertraukiamai (žr. 5.1 skyrių).

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m² kas 3 savaites, iš viso skiriami 6 ciklai. Taip pat gali būti skiriama po 5 mg geriamojo prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą be pertraukų.

Skrandžio adenokarcinoma

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama 1 valandos laikotarpiu, o po to per 1 – 3 val. sulašinama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė (abu vaistinius preparatus reikia lašinti tik pirmąją gydymo ciklo parą). Cisplatinos infuziją baigus, reikia per 24 val. nepertraukiamai infuzuoti po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Tokį gydymo ciklą reikia kartoti kas 3 savaitės. Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais bei tinkama hidracija, kadangi infuzuojama cisplatinos. Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais preparatais ir tinkama hidracija (prieš ir po cisplatinos infuzijos). Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti galima taikyti profilaktinį gydymą G-CSF. Tyrimų TAX 323 ir TAX 324 metu visiems docetakseliu gydomiems pacientams buvo taikytas profilaktinis gydymas antibiotikais.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323). Pradžioje neoperuotinos lokaliai progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą. Po jos pirmą gydymo ciklo parą į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos penkias paras iš eilės nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 4 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti spindulinę terapiją.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324). Įvadiniam lokalios progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui (jeigu rezekcija techniškai yra neįmanoma, išgydymo chirurginiu būdu tikimybė yra maža arba jeigu siekiama išsaugoti organą) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą pirmą gydymo ciklo parą. Po jos per 30 min. – 3 val. infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po to nuo pirmos iki ketvirtos gydymo ciklo paros nepertraukiamai infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 3 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti chemo- ir spindulinę terapiją.

Apie cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozės keitimą informacijos pateikta šių preparatų charakteristikų santraukose.

Dozės keitimas gydymo laikotarpiu

Bendrosios pastabos

Docetakselio galima infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius yra ≥ 1500 ląstelių/mm³. Jei pacientui gydymo docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę yra < 500 ląstelių/mm³, atsirado sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, reikia mažinti docetakselio dozę: 100 mg/m² kūno paviršiaus dozę mažinti iki 75 mg/m² kūno paviršiaus, 75 mg/m² kūno paviršiaus dozę – iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Jei minėtas reakcijos atsiranda ir nuo 60 mg/m² kūno paviršiaus dozės, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Adjuvantinis krūties vėžio gydymas

Pacientėms, kurioms krūties vėžiui gydyti taikoma adjuvantinė terapija docetakseliu, doksorubicinu ir ciklofosfamidų (TAC), reikia aptarti pirminę profilaktiką G-CSP.

Pacientėms, kurioms pasireiškė febrilinė neutropenija ir (arba) dėl neutropenijos atsirado infekcinė liga, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu reikia docetakselio dozę mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus (žr.4.4 ir 4.8 skyrius). Jeigu pasireiškia 3-ojo arba 4-ojo laipsnio stomatitas, docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus.

Derinys su cisplatina

Pacientams, kurie pradėdami gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozės ir cisplatinos deriniu ir kuriems ankstesnio gydymo ciklo metu mažiausias trombocitų skaičius buvo < 25000 ląstelių/mm³ arba kuriems pasireiškė febrilinė neutropenija ar sunkus toksinis poveikis ne kraujos sistemai, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu docetakselio dozę reikia mažinti iki 65 mg/m² kūno paviršiaus. Kaip keisti cisplatinos dozę, nurodyta cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su kapecitabinu

- Kaip keisti kapecitabino dozę, nurodyta kapecitabino charakteristikų santraukoje.
- Pacientams, kuriems pirmą kartą atsiranda 2-ojo laipsnio toksinis poveikis, išliekantis iki kito gydymo docetakselio ir kapecitabino deriniu ciklo pradžios, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti visa (100%) įprastine docetakselio doze.
- Pacientams, kuriems bet kuriuo gydymo ciklo laikotarpiu antrą kartą pasireiškė 2-ojo laipsnio toksinis poveikis arba pirmą kartą atsirado 3-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti 55 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze.
- Jeigu ir po to vėl pasireiškia minėtas toksinis poveikis arba atsiranda bet koks 4-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą docetakseliu reikia nutraukti.

Kaip keisti trastuzumabo dozę, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su cisplatina ir 5-fluorouracilu

Jeigu nepaisant G-CSF vartojimo pasireiškia febrilinės neutropenijos epizodas, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu ir po to atsiranda komplikotos neutropenijos epizodų, 60 mg/m²

kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 45 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu atsiranda 4-ojo laipsnio trombocitopenija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Kitų gydymo docetakseliu ciklų negalima taikyti tol, kol neutrofilų skaičius netaps > 1500 ląstelių/mm³, trombocitų – > 100000 ląstelių/mm³. Jeigu minėtas toksinis poveikis išsilaiko, gydymą docetakseliu reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamas dozės keitimas dėl toksinio poveikio pacientams, gydomiems docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo (5-FU) deriniu, nurodytas toliau esančioje lentelėje.

Toksinis poveikis	Dozės keitimas
3-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti docetakselio ir 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: gydymą nutraukti.
3-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevartoti. Trečias epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevartoti. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%.

Kaip keisti cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozę, nurodyta šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

Pagrindžiamojo tyrimo metu docetakseliu gydant neoperuotinę lokalią progresavusią kaklo ir galvos karcinomą (angl. *squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN*) pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (įskaitant ilgalaikę neutropeniją, febrilinę neutropeniją ar infekciją), šios komplikacijos profilaktikai visų tolesnių gydymo ciklų metu buvo rekomenduota vartoti G-CSF (pvz., 6-15 gydymo ciklo parą).

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atsižvelgiant į docetakselio farmakokinetikos duomenis, gautus gydymo vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze metu, pacientams, kuriems transaminazės (AST arba/ir ALT) kiekis yra daugiau negu 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną normos reikšmę (DLNR) (angl. *Upper limit of the normal range, ULN*) ar šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių bilirubino kiekis kraujo serume didesnis už DLNR ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau negu 3,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 6 kartus didesnis už DLNR, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti galimybės nėra, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR ir bilirubino kiekis daugiau negu vieną kartą didesnis už DLNR, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, duomenų nėra.

Vaikų populiacija

DOCETAXEL KABI saugumas ir efektyvumas, gydant 1 mėnesio ir jaunesnius, kaip 18 metų vaikus, sergančius nosies ir ryklės karcinoma, nenustatytas.

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

Senyvi pacientai

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

Docetakselį derinant su kapecitabinu, 60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinę kapecitabino dozę mažinti ir vartoti 75% įprastos (žr. kapecitabino charakteristikų santrauką).

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas docetakseliui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Jei iki gydymo neutrofilų skaičius < 1500 ląstelių/mm³.
- Sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Gydant docetakselio deriniu su kitais vaistiniais preparatais, taikomos ir pastarųjų vartojimui nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant krūties vėžį arba nesmulkiaūstelinį plaučių vėžį, skysčių susilaikymo dažnį ir sunkumą bei padidėjusio jautrumo reakcijų sunkumą gali sumažinti trijų parų premedikacija geriamaisiais kortikosteroidais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t.y. po 8 mg 2 kartus per parą), kurių reikia pradėti gerti, jeigu nėra kontraindikacijų, likus parai iki docetakselio infuzijos. Gydant prostatos vėžį, premedikacijai reikia vartoti po 8 mg deksametazono, likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.2 skyrių).

Kraujo pokyčiai

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija yra neutropenija. Daugiausiai neutrofilų kiekis sumažėja praėjus vidutiniškai 7 paroms po vaistinio preparato infuzijos, tačiau jeigu iki tol buvo taikytas stiprus gydymas, šis intervalas gali būti trumpesnis. Visiems docetakseliu gydomiems pacientams reikia dažnai matuoti visų kraujo ląstelių kiekį. Kitą docetakselio dozę galima infuzuoti tik tada, kai neutrofilų skaičius tampa ≥ 1500 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių).

Jei gydymo docetakseliu metu pasireiškia sunki neutropenija (7 paras arba ilgiau neutrofilų skaičius išlieka < 500 ląstelių/mm³), tolesniems gydymo ciklams rekomenduojama mažinti dozę arba imtis tinkamų simptominių gydymo priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomiems pacientams, kuriems buvo taikytas profilaktinis gydymas G-CSF, febrilinės neutropenijos ir su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo mažesnis. Minėtu deriniu gydomiems pacientams reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF, kad sumažėtų komplikotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) rizika. TCF deriniu gydomus pacientus reikia atidžiai ir nuolat stebėti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Jei pacientams, vartojantiems docetakselį kartu su dokсорubucinu 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, kurios gydamos 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).

Virškinimo trakto reakcijos

Atsargiai gydyti rekomenduojama pacientus, kuriems yra neutropenija, ypač atsižvelgiant į virškinimo trakto komplikacijų pasireiškimo riziką. Nors dauguma atvejų atsirado gydymo schemos, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra docetakselis, pirmojo ar antrojo ciklo metu, enterokolitas gali pasireikšti bet kuriuo metu ir gali sukelti mirtį jau pirmąją pasireiškimo dieną. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia ankstyvųjų virškinimo trakto sunkaus toksinio poveikio požymių (žr. 4.2 skyrių, 4.4 skyriaus poskyrį „Hematologinės reakcijos“ ir 4.8 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, ypač pirmos ir antros infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuzuoti, padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų, pvz., veido ir kaklo paraudimas ar lokalizuota odos reakcija, gydymo nutraukti nereikia. Tačiau pasireiškus sunkioms reakcijoms, pvz., sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba generalizuotas išbėrimas (eritema), docetakselio infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir pradėti pacientą tinkamai gydyti. Pacientus, kuriems pasireiškė sunki padidėjusio jautrumo reakcija, gydymo docitakseliu atnaujinti negalima. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį, gali būti padidėjusio jautrumo reakcijos į docetakselį, įskaitant sunkesnę padidėjusio jautrumo reakciją, atsiradimo rizika. Pradedant gydymą docetakseliu, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Odos reakcijos

Buvo pastebėtos lokalizuotos galūnių odos (delnų ir padų) eritemos, susijusios su edema ir vėlesne deskvamacija, atvejų. Buvo pranešimų apie sunkius simptomus, pvz., išbėrimą, po kurio prasidėjo deskvamacija, dėl kurių gydymą docetakseliu reikėjo pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Gauta pranešimų apie su docetakselio vartojimu susijusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), pvz., Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP). Pacientus reikia informuoti, kokie yra sunkių odos sutrikimų požymiai ir simptomai, ir juos atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tokioms reakcijoms būdingų požymių ar simptomų, būtina apsvarstyti gydymo docetakseliu nutraukimą.

Skysčių susilaikymas

Pacientus, kuriems atsiranda sunkus skysčių susilaikymas (pvz., krūtinplėvės eksudacija, širdiplėvės eksudacija arba ascitas), reikia atidžiai ir nuolat 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.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomiems pacientams, kurių kraujo serume transaminazių (ALT ir/arba AST) kiekis yra daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau kaip 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą (angl. *ULN*), yra didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų, pvz., mirties nuo toksinio poveikio (įskaitant sepsį), virškinimo trakto hemoragijos, kuri gali būti mirtina, febrilinės neutropenijos, infekcijos, trombocitopenijos, stomatito ir astenijos, rizika. Dėl to pacientus, kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys (angl. *LFTs*) padidėję, rekomenduojama gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze ir prieš pradėdant gydyti bei prieš kiekvieną gydymo ciklą ištirti kepenų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių kraujo serume bilirubino kiekis didesnis už didžiausią leistiną ribą ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau kaip 3,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau kaip 6 kartus didesnis už didžiausią leistiną ribą, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybių. Tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir bilirubino kiekis daugiau negu 1 kartą didesnis už didžiausią leistiną ribą, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, duomenų nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos pažeidimas, gydymą docetakseliu duomenų nėra.

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

Kai kuriems pacientams, gydomiems docetakselio ir trastuzumabo deriniu, ypač po chemoterapijos, kurioje buvo vartojamas antraciklinas (doksorubicinas arba epirubicinas), pasireiškė širdies nepakankamumas. Jis gali būti vidutinio sunkumo arba sunkus, ar net susijęs su mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriuos numatoma gydyti docetakselio ir trastuzumabo deriniu, prieš pradėdant gydyti reikia ištirti širdies funkciją. Širdies funkciją reikia sekti ir gydymo metu (pvz., kas 3 mėn.), kad būtų galima nustatyti, ar jos funkcija nesutriko. Daugiau informacijos pateikta trastuzumabo charakteristikų santraukoje.

Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (kartais mirtiną), atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido (žr. 4.8 skyrių).
Rekomenduojama širdies būklę ištirti prieš gydymo pradžią.

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).

Antrasis pirminis vėžys

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį. Antrasis pirminis vėžys (įskaitant ūminę mieloidinę leukemiją, mielodisplazinį sindromą ir ne Hodžkino limfomą) gali pasireikšti po gydymo, kurio metu vienas iš vartotų vaistinių preparatų buvo docetakselis, praėjus keliems mėnesiams ar metams. Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda antrojo pirminio vėžio (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Pranešta apie su docetakseliu susijusio naviko lizės sindromo atvejus po pirmojo arba antrojo ciklo (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems yra naviko lizės sindromo pasireiškimo rizika (pvz., jei yra inkstų funkcijos sutrikimas, hiperurikemija, didelis navikas, greitas progresavimas), būtina atidžiai stebėti. Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama koreguoti dehidrataciją ir didelį šlapimo rūgšties kiekį.

Kitoks poveikis

Vaisingos moterys privalo naudoti kontracepcijos priemones gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrai kontracepcijos priemones privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo (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 adjuvantinio krūties vėžio gydymo metu

Komplikuota neutropenija

Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (ilgalaikė neutropenija, febrilinė neutropenija ar infekcija), reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF ir mažinti docetakselio dozę (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto reakcijos

Ankstyvas pilvo skausmas ir jautrumas, karščiavimas bei viduriavimas su neutropenija ar be jos, gali būti ankstyvieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui požymiai. Juos reikia nustatyti ir nedelsiant gydyti.

Stazinis širdies nepakankamumas (angl. CHF)

Gydymo ir laikotarpio ir po jo reikia stebėti, ar pacientui neatsirado stazinio širdies nepakankamumo simptomų. Pastebėta, kad pacientams, sergančioms išplitusia į limfmazgius krūties karcinoma ir gydytoms docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (angl.TAC), stazinio širdies nepakankamumo rizika pirmaisiais metais po gydymo yra didesnė (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių (4+)

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių, be ligos reiškinių išgyvento laikotarpio (angl. *Disease-free survival, DFS*) ir bendrojo išgyvenamumo (angl. *Overall survival, OS*) pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas, todėl galutinė duomenų analizė šioms pacientėms TAC palankaus naudos ir rizikos santykio pilnutinai neparodė (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi pacientai

Atsargumo priemonės krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

Apie vyresnių negu 70 metų pacientų gydymą docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu duomenų nėra.

Atsargumo priemonės kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

Iš prostatos vėžio tyrime (TAX 327) dalyvavusių 333 pacientų 209 buvo 65 metų arba vyresni, 68 – vyresni negu 75 metų. Kas 3 savaitės infuzuojamu docetakseliu gydomiems 65 metų arba vyresniems pacientams nagų pokyčių atsirado $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems. Nuo gydymo priklausomo karščiavimo, viduriavimo, anoreksijos ir periferinės edemos dažnis 75 metų arba vyresniems pacientams buvo $\geq 10\%$ didesnis, negu jaunesniems kaip 65 metų.

Atsargumo priemonės hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui

Iš 545 pacientų, vartojusių docetakselį kas 3 savaites hormonams jautraus prostatos vėžio gydymo tyrimo (STAMPEDE) metu, 296 buvo 65 metų ar vyresni, o 48 pacientai – 75 metų ar vyresni. Docetokselio vartojusiųjų grupėje padidėjusio jautrumo reakcijos, neutropenija, anemija, skysčių susilaikymas, dusulys ir nagų pokyčiai dažniau atsirado ≥ 65 metų pacientams, palyginti su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Nė vienas toks dažnio padidėjimas nepasiekė 10 % skirtumo, lyginant su kontroline grupe. 75 metų ar vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, neutropenija, anemija, viduriavimas, dusulys ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija pasireiškė dažniau (ne mažiau kaip 10 % dažniau).

Atsargumo priemonės skrandžio adenokarcinomos gydymui

Iš skrandžio vėžio tyrime dalyvavusių 300 pacientų (221 jų dalyvavo III fazės tyrime, 79 – II fazės tyrime), gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, 74 buvo 65 metų arba vyresni, 4 – 75 metų arba vyresni. Senyviems pacientams sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis negu jaunesniems. 65 metų arba vyresniems pacientams visų laipsnių letargijos, stomatito bei su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo $\geq 10\%$ didesnis negu jaunesniems. Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomus senyvus pacientus reikia atidžiai stebėti.

Pagalbinės medžiagos

Etanolis

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 395 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v. Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Toks kiekis gali būti kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Tai reikia turėti omenyje gydant nėščias ar žindamas moteris, vaikus bei didelės rizikos grupės pacientus, pvz., sergančius kepenų ligomis arba epilepsija.

Kadangi šis vaistinis preparatas dažniausiai yra lėtai sulašinamas per 1 valandą, alkoholio poveikis gali susilpnėti.

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Suaugusiųjų atvejų ataskaitos rodo, kad vartojant 35–40 mg/kg kumuliacinę paros dozę, pasireiškė hepatotoksinio poveikio požymiai (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas).

Naujagimiams > 80 mg/kg per parą polisorbato dozės sukėlė sunkų (mirtiną) hepatotoksinį poveikį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, gali keisti kitų vaistinių preparatų poveikį.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra, pavyzdžiui, propileno glikolio ar etanolio, gali lemti etanolio kaupimąsi organizme ir sukelti nepageidaujamus poveikius, ypač mažiems vaikams, turintiems lėtesnį ar pilnai nesusiformavusį metabolizmą.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad docetakselio metabolizmą gali keisti kartu vartojami preparatai, kurie indukuoja arba slopina citochromo P 450 3A fermentą arba kuriuos šis fermentas metabolizuoja (galimas konkurencinis šio fermento slopinimas), pvz., ciklosporinas, ketokonazolas ir eritromicinas. Minėtais vaistiniais preparatais kartu su docetakseliu reikia gydyti atsargiai, kadangi gali pasireikšti reikšminga sąveika.

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 inhibitorias 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 metastazavusiu 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 (> 95%) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Nors oficialių docetakselio sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais tyrimų *in vivo* neatlikta, tačiau tyrimų *in vitro* metu vaistiniai preparatai, kurie stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų (pvz., eritromicinas, difenhidraminas, propranololis, propafenonas, fenitoinas, salicilatai, sulfametoksazolas bei natrio valproatas), įtakos docetakselio prisijungimui prie baltymų nedarė. Deksametazonas docetakselio prisijungimui prie baltymų poveikio nedarė. Docetakselis įtakos digitoksino prisijungimui prie baltymų nedarė.

Kartu vartojami docetakselis, doksirubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeitė. Riboti vieno nekontroliuojamo tyrimo duomenys rodo, kad docetakselis gali sąveikauti su karboplatina. Kartu su docetakseliu vartojamos karboplatinės klirensas buvo 50% didesnis už klirensą, kuris buvo nustatytas, vartojant vien tik karboplatinę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingas moteris ir vyras, vartojančius docetakselį, reikia įspėti, kad nepastotų ir neapvaisintų, o jeigu taip atsitiktų, nedelsdami praneštų gydančiam gydytojui.

Dėl genotoksinio docetakselio poveikio rizikos (žr. 5.3 skyrių) vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrų veiksmingą kontracepcijos metodą privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo.

Nėštumas

Informacijos apie docetakselio vartojimą nėštumo metu nėra. Nustatyta, kad docetakselis yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas triušiams ir žiurkėms. Nėščios moters vartojamas docetakselis (kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai) gali pakenkti vaisiui, todėl nėštumo metu docetakselio vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Docetakselis yra lipofilinė medžiaga, tačiau nežinoma, ar jo išsiskiria su motinos pienu. Dėl nepageidaujamų reakcijų galimybės pasireiškimo krūtimi maitinamam kūdikiui gydymo docetakseliu metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Todėl vyrai, kurie bus gydomi docetakseliu, turi kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, ir nepageidaujamas vaistinio preparato poveikis gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Dėl to pacientai turi būti įspėti apie alkoholio kiekio ir nepageidaujamo vaistinio preparato poveikio įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus bei jiems reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei gydymo metu pasireiškia toks nepageidaujamas poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo suvestinė išvardytų visų indikacijų atveju

Nepageidaujamos reakcijos, kurios, manoma, arba tikriausiai susijusios su docetakseliu, buvo pastebėtos toliau išvardytais atvejais.

- Taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze atitinkamai 1312 ir 121 pacientui.
- Docetakselio ir doksorubicino deriniu gydant 258 pacientus.
- Docetakselio ir cisplatinos deriniu gydant 406 pacientus.
- Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydant 92 pacientus.
- Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydant 255 pacientus.
- Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant 332 pacientus (TAX327) (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- Docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu gydant 1276 pacientus (744 ir 532 atitinkamai TAX 316 ir GEICAM 9805). Nustatyti su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai.
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant skrandžio adenokarcinomą 300 pacientų (221 pacientui III fazės tyrimų metu ir 79 pacientams II fazės tyrimų metu) nustatyti su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant 174 bei 251 pacientą, sergantį galvos ir kaklo vėžiu (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Nepageidaujamos reakcijos apibūdinamos Nacionalinio Vėžio Instituto (NVI) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (3-ojo laipsnio – L3, 3-4 laipsnio – L3/4, 4-ojo laipsnio – L4) ir COSTART bei MeDRA terminais. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažniausios reakcijos, pastebėtos taikant monoterapiją docetakseliu, yra neutropenija (ji buvo laikina, nekumuliacinė, didžiausia neutrofilų skaičiaus sumažėjimo laikotarpio mediana buvo 7 paros po infuzijos, sunkios neutropenijos trukmės mediana [neutrofilų skaičius < 500 ląstelių mm^3] – 7 paros), anemija, alopecija, pykinimas, vėmimas, stomatitas, viduriavimas ir astenija. Derinant su kitais hemoterapiniais preparatais, docetakselio nepageidaujami reiškiniai gali būti sunkesni.

Gydymo docetakselio ir trastuzumabo deriniu metu pasireiškė visų laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis buvo $\geq 10\%$. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams, palyginti su gydomais vien docetakseliu, padidėjo sunkaus nepageidaujamo poveikio (angl. SAEs) dažnis (atitinkamai 40% ir 31%) ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamo poveikio dažnis (atitinkamai 34% ir 23%).

Dažniausias ($\geq 5\%$) nuo gydymo priklausomas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs III fazės tyrimų metu docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomoms krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, nurodytas kapecitabino charakteristikų santraukoje.

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 6 gydymo ciklą docetakseliu kartu su ADT ir prednizonu ar prednizolonu (STAMPEDE tyrimas) metu ir pasireiškę ne mažiau kaip 2 % dažniau gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su kontroline grupe, pateikti naudojant CTCAE sunkumo klasifikacijos skalę.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gydymo docetakseliu metu pasireiškia dažnai, išvardytos toliau.

Imuninės sistemos sutrikimai

Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai pasireiškė per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios ir dažniausiai būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo veido ir kaklo paraudimas, su niežuliu susijęs arba nesusijęs išbėrimas, krūtinės spaudimas, nugaros skausmas, dispnėja ir medikamentinis karščiavimas arba šalčio krėtimas. Sunkios reakcijos pasireiškė hipotenzija ir (arba) bronchų spazmu arba generalizuotu išbėrimu (eritema) (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Pasireiškus sunkiam toksiniam poveikiui periferinei nervų sistemai, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Lengvo arba vidutinio sunkumo sensorinių nervų pažeidimo požymiai yra parestezija, disestezija arba skausmas, įskaitant deginantį. Motorinių nervų pažeidimui daugiausiai būdingas silpnumas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo pastebėtos laikinos odos reakcijos, kurios paprastai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Jos pasireiškė išbėrimu, įskaitant lokalizuotą išbėrimą, daugiausiai ne tik plaštakų ir pėdų (įskaitant sunkų plaštakų ir pėdų sindromą), bet ir rankų, veido ar krūtinės, kuris dažnai buvo susijęs su niežuliu. Išbėrimas paprastai atsiranda per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau būna sunkūs simptomai, pvz., išbėrimas, po kurio prasideda deskvamacija, dėl kurios retais atvejais gydymą docetakseliu reikia pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkus nagų pažeidimas pasireiškė hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmu ir onicholize.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Infuzijos vietos reakcijos, t.y. odos hiperpigmentacija, uždegimas, paraudimas ar sausmė, flebitas, ekstravazacija ir venos patinimas, paprastai būdavo lengvos.

Buvo skysčių susilaikymo, įskaitant periferinę edemą, rečiau - pleuros efuziją, perikardo efuziją, ascitą ir svorio didėjimo atvejų. Periferinė edema paprastai prasideda nuo kojų ir gali tapti generalizuota,

susijusi su kūno svorio padidėjimu 3 kg arba daugiau. Atsižvelgiant į dažnį ir sunkumą, skysčių kaupimasis yra kumuliacinis (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją, kurie buvo mirtini (1,7%))	Infekcija, susijusi su 4 laipsnio neutropenija (3/4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%); anemija (3/4 laipsnio – 8,9%)	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 4,1%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 4%); disgeuzija (sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija; hipertenzija; hemoragija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja (sunki – 2,7%)		
Virškinimo sistemos 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 (stiprus – 1%); virškinimo trakto hemoragija (sunki – 0,3%)	Ezofagitas (sunkus – 0,4%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3/4 laipsnio – 5,9%); nagų pažeidimas (sunkus – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir	Skysčio susilaikymas	Infuzijos vietos	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
vartojimo vietos pažeidimai	(sunkus – 6,5%); astenija (sunki – 11,2%); skausmas	reakcija; neširdinis krūtinės skausmas (stiprus – 0,4%)	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 5%) 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (< 4%) 3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (< 3%) 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (< 2%)	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukeldo gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo, susijusio su 3/4 laipsnio trombocitopenija, epizodai.

Nervų sistemos sutrikimai

Pastebėta, kad 35,3% pacientų, gydomų 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, pasireiškė neurotoksinis poveikis, kuris per 3 mėn. išnyko savaime.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti. Buvo vienas alopecijos, kuri tyrimo pabaigoje išliko, atvejais. 73% odos reakcijų išnyko per 21 parą.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Mediana bendros dozės, dėl kurios gydymą reikėjo nutraukti, buvo didesnė negu 1000 mg/m² kūno paviršiaus, mediana laiko, per kurį išnyko skysčių sankaupa – 16,4 savaitės (svyravimo ribos – 0 - 42 savaitės). Vidutinio sunkumo arba sunkaus skysčio susilaikymo pradžia pacientams, kuriems buvo taikyta premedikacija yra uždelsta (bendros dozės mediana – 818,9 mg/m² kūno paviršiaus), palyginti su pacientais, kuriems premedikacija nebuvo taikyta (bendros dozės mediana 489,7 mg/m² kūno paviršiaus), tačiau tai pastebėta tik kai kuriems pacientams ankstyvųjų gydymo ciklų metu.

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį vien DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 54,2%); anemija (3/4 laipsnio – 10,8%); trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7%)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2,5%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 3,3%); stomatitas (3/4 laipsnio – 1,7%); vėmimas (3/4 laipsnio – 0,8%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; Odos reakcija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Nagų pažeidimas (sunkus – 0,8%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,8%); skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 2%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir doksorubicinu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 7,8%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 – laipsnio 91,7%); anemija (3/4 laipsnio – 9,4%); febrilinė neutropenija; trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8 %)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 1,2%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas; aritmija (nesunki)	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 5%); stomatitas (3/4 laipsnio – 7,8%); viduriavimas (3/4		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	laipsnio – 6,2%); vėmimas (3/4 laipsnio– 5%); vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimas (sunkus – 0,4%); odos reakcija (nesunki)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1%); skysčio susilaikymas (sunkus – 1,2%); skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 2,5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (< 2,5%)	3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (< 1%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (< 1%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir cisplatina

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 51,5%); anemija (3/4 laipsnio – 6,9%); trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%); Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio - 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3/4 laipsnio -0,7%)	
Virškinimo trakto	Pykinimas (3/4 laipsnio	Vidurių užkietėjimas	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
sutrikimai	– 9,6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 7,6%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 6,4%); stomatitas (3/4 laipsnio – 2%)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimas (sunkus – 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%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,7%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (2,1%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (1,3%)	3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (0,5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (0,3%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3/4 laipsnio – 32%); febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją, susijusią su karščiavimu ir gydymu antibiotikais) arba neutropeninis sepsis;	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; dizgeuzija; hipestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai	Edema dėl limfos stazės	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dispnėja; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas; vėmimas; vidurių užkietėjimas; Stomatitas; dispepsija; pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; eritema; išbėrimas; nagų pažeidimai	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija; artralgija; galūnių skausmas; kaulų skausmas; nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija; periferinė edema; pireksija; nuovargis; gleivinės uždegimas; skausmas; liga, panaši į gripą; krūtinės skausmas; šalčio krėtimas	Letargija
Tyrimai	Kūno svorio padidėjimas	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukkelto gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu, 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 dažnas poveikis. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams hematologinio toksiskumo dažnis buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (pagal NVI– BTK kriterijus) 3/4 laipsnio neutropenija pasireiškė atitinkamai 32% ir 22%). Įsidėmėtina, kad tai tikriausiai nepakankamas įvertinimas, kadangi taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, neutropenija pasireiškė 97% pacientų, 76% ji buvo 4-ojo laipsnio, atsižvelgiant į mažiausią neutrofilų kiekį. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams febrilinės neutropenijos ar neutropeninio sepsio dažnis taip pat buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (atitinkamai 23% ir 17%).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir kapecitabinu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	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	Dizgeuzija (3/4 laipsnio –	Galvos svaigimas;

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	< 1%); parestezija (3/4 laipsnio – < 1%)	galvos skausmas (3/4 laipsnio – < 1%); periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3/4 laipsnio – 2%)	Dispėja (3/4 laipsnio – 1%); kosulys (3/4 laipsnio – < 1%); epistaksė (3/4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3/4 laipsnio – 18%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 14%); pykinimas (3/4 laipsnio – 6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 4%); vidurių užkietėjimas (3/4 laipsnio – 1%); pilvo skausmas (3/4 laipsnio – 2%); dispepsija	Viršutinės pilvo dalies skausmas; burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Plaštakų 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/silpnumas (3/4 laipsnio – 5%); periferinė edema (3/4 laipsnio – 1%)	Letargija; skausmas
Tyrimai		Kūno svorio sumažėjimas; 3/4 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas (9%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir prednizonu arba prednizolonu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 3,3%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3/4 laipsnio – 32%);	Trombocitopenija (3/4 laipsnio – 0,6%);

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	anemija (3/4 laipsnio – 4,9%)	febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (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 padidėjimas (3/4 laipsnio – 0,6%)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3/4 laipsnio – 0,3%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3/4 laipsnio – 0%) Dispėja (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/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%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,6%)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant DOCETAXEL KABI 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT didelės rizikos lokaliai progresavusio ar metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui (STAMPEDE tyrimas), sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 12 %) Anemija Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio – 15 %)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1 %)
Endokrininiai sutrikimai		Cukrinis diabetas (3-4 laipsnio – 1%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija
Psichikos sutrikimai	Nemiga (3 laipsnio – 1 %)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (≥ 3 laipsnio – 2 %) ^a Galvos skausmas	Svaigulys
Akių sutrikimai		Matomo vaizdo neryškumas
Širdies sutrikimai		Hipotenzija (3 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (3 laipsnio – 1 %) Kosulys (3 laipsnio – 0 %) Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3 laipsnio – 1 %)	Faringitas (3 laipsnio – 0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3 laipsnio – 3 %) Stomatitas (3 laipsnio – 0 %) Vidurių užkietėjimas (3 laipsnio – 0 %) Pykinimas (3 laipsnio – 1 %) Dispepsija Pilvo skausmas (3 laipsnio – 0 %) Dujų kaupimasis žarnyne	Vėmimas (3 laipsnio – 1 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3 laipsnio – 3 %) ^a Nagų pažeidimai (3 laipsnio – 1 %)	Išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 2 %) Į gripą panašūs simptomai (3 laipsnio – 0 %) Asthenija (3 laipsnio – 0 %) Skysčių susilaikymas	Karščiavimas (3 laipsnio – 1 %) Burnos kandidamikoze Hipokalcemija (3 laipsnio – 0 %) Hipofosfatemija (3-4 laipsnio – 1 %) Hipokalemija (3 laipsnio – 0 %)

^a GETUG AFU15 tyrimo duomenys

Lentelėje pateiktos pacienčių, sergančių į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, gydomų 75 mg/m² kūno paviršiaus DOCETAXEL KABI doze kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu, nepageidaujamos reakcijos ir bendri adjuvantinio gydymo duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3/4 laipsnio – 2,4%); infekcinė liga dėl neutropenijos (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		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	(3/4 laipsnio –NA)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 1,5%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3/4 laipsnio – 0,6%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – <0,1%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0%)	Sinkopė (3/4 laipsnio – 0%); neurotoksinis poveikis (3/4 laipsnio – 0%); mieguistumas (3/4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3/4- < 0,1%)	Ašarojimo padidėjimas (3/4 laipsnio – 0,1%)	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,2%)	
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujagyslių išsiplėtimas (3/4 laipsnio – 0,5%)	Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0%); flebitas (3/4 laipsnio – 0%)	Edema dėl limfos stazės (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	Amenoreja (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN))		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3/4 laipsnio – 10,0%); karščiavimas (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN)); periferinė edema (3/4 laipsnio – 0,2%)		
Tyrimai		Kūno svorio	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
		padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%); kūno svorio sumažėjimas (3/4 laipsnio – 0,2%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu bei gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su doksorubicinu ir cuklofosfamidu, aprašymas

Nervų sistemos sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 84 pacientėms (11,3%) TAC grupėje ir 15 pacienčių (2%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 10 pacienčių (1,3%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,3%) FAC grupėje. Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 10 pacienčių (1,9%) TAC grupėje ir 4 pacientėms (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 3 pacientėms (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Širdies sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad 26 pacientams (3,5%) TAC grupėje ir 17 pacientų (2,3%) FAC grupėje pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Visiems abiejų grupių pacientams, išskyrus vieną pacientą, stazinis širdies nepakankamumas pasireiškė praėjus daugiau, kaip 30 parų po gydymo. TAC ir FAC grupėse dėl stazinio širdies nepakankamumo mirė, atitinkamai, 2 ir 4 pacientai. Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) stazinio širdies nepakankamumo atvejų TAC grupėje nebuvo ir viena TAC grupės pacientė mirė nuo dilatacinės kardiomiopatijos, o FAC grupėje stazinis širdies nepakankamumas išliko 1 pacientei (0,2%).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad per stebėjimo laikotarpį 687 pacientams iš 744 (92,3%), gydytiems TAC ir 645 pacientams iš 736 (87,6%), gydytiems FAC, chemoterapijos pabaigoje alopecija išliko.

Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) alopecija išliko 29 pacientams TAC grupėje (3,9 %) ir 16 pacientų FAC grupėje (2,2 %).

Tyrimo GEICAM 9805 metu alopecija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 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. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) alopecija išliko 3 pacientėms (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 202 pacientėms iš 774 (27,2%) TAC grupėje ir 125 pacientėms iš 736 (17,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) amenorėja išliko 121 pacientei iš 774 (16,3%) TAC grupėje ir 86 pacientėms (11,7%) FAC grupėje. Tyrimo GEICAM 9805 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 18 pacienčių (3,4%) TAC grupėje ir 5 pacientėms (1,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) amenorėja išliko 7 pacientėms (1,3%) TAC grupėje ir 4 pacientėms (0,8%) FAC grupėje.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 119 pacienčių iš 774 (16,0%) TAC grupėje ir 23 pacientams iš 736 (3,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė edema išliko 19 pacienčių (2,6%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,5%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 11 pacienčių iš 774 (1,5%) TAC grupėje ir 1 pacientei iš 736 (0,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) limfedema išliko 6 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,1%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 236 pacientams iš 774 (31,7%) TAC grupėje ir 180 pacienčių iš 736 (24,5%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) astenija išliko 29 pacientams (3,9%) TAC grupėje ir 16 pacienčių (2,2%) FAC grupėje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) TAC grupėje periferinės edemos atvejų nebuvo, o FAC grupėje ji išliko 1 pacientei (0,2%).

Limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 5 pacientams (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 12 pacienčių (2,3%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientams (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija/Mielodisplazinis sindromas

Po tyrimo TAX316 10 metų stebėjimo laikotarpio, ūminė leukemija pasireiškė 3 iš 744 pacienčių (0,4%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacienčių (0,1%) FAC grupėje. Viena TAC grupės pacientė (0,1%) ir 1 FAC grupės pacientė (0,1%) mirė nuo ūminės mieloleukemijos stebėjimo laikotarpio (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai). Mielodisplazinis sindromas buvo nustatytas 2 iš 744 pacienčių (0,3%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacienčių (0,1%) 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.

Neutropenijos 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.

Pacientų, gydomų TAC ir pirminei profilaktikai vartojusių arba nevartojusių G-KSF, pasireiškusių neutropenijos komplikacijos (GEICAM 9805)

	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai nevartojo G-CSF (n=111) n (%)	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai vartojo G-CSF (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)
Neutropenijos sukelta infekcija (3/4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lentelėje pateikti skrandžio adenokarcinomos gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su su cisplatina ir 5-fluorouracilu, nepageidaujamo poveikio duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Su neutropenija susijusi infekcija; infekcinė liga (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	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2,3%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%)
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 1%)
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%); virškinimo trakto skausmas (3/4 laipsnio – 1%); ezofagitas/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 0,7%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%)	Išbėrimas, niežulys (3/4 laipsnio – 0,7%); nagų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,7%); odos eksfoliacija (3/4 laipsnio – 0%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 19%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 2,3%); skysčio susilaikymas (sunkus/gyvybei pavojingas – 1%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientams sergantiems skrandžio adenokarcinoma ir gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nepaisant G-KSF vartojimo, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 17,2% ir 13,5% gydomų pacientų. Antrinė profilaktika G-KSF taikyta 19,3% pacientų (10,7% ciklų). Iš pacientų, kuriems buvo taikomas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 12,1% ir 3,4%, iš pacientų, kuriems toks gydymas nebuvo taikytas – atitinkamai 15,6% ir 12,9% (žr. 4.2 skyrių).

Lentelėje pateikti galvos ir kaklo vėžio gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina bei 5- fluorouracilu nepageidaujamo poveikio duomenys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 6,3%); su neutropenija susijusi infekcija		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio 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		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija; periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3/4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3/4 laipsnio – 0,6%)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 0,6%); stomatitas (3/4	Vidurių užkietėjimas; ezofagitas/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 0,6%);	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	laipsnio – 4%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 2,9%) vėmimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	pilvo skausmas; dispepsija; virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,6%);	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (L 3/4 – 10,9%)	Niežtintis išbėrimas; odos sausmė; 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%); skysčio susilaikymas; edema		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas	

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 324)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3/4 laipsnio – 3,6%)	Su neutropenija susijusi infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio 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%); febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Jautrumo padidėjimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 12%)		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija (3/4 laipsnio – 0,4%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas	Konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 2%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimas
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/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 12%); vidurių užkietėjimas (3/4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3/4 laipsnio – 0,8%); virškinimo trakto skausmas (3/4 laipsnio – 1,2%); virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%); niežtintis išbėrimas	Odos sausmė; odos deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 4%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 3,6%); skysčio susilaikymas (3/4 laipsnio – 1,2%); edema (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Kūno svorio sumažėjimas		Kūno svorio padidėjimas

Poveikis, nustatytas medikamentu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (įskaitant cistas ir polipus)

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio (dažnis nežinomas), įskaitant ne Hodžkino limfomą, atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį.

Pagrindinių krūties vėžio gydymo TAC schema klinikinių tyrimų metu pranešta apie ūminę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą (dažnis nežinomas).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Pastebėti kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir kitokių nepageidaujamų kraujo reakcijų atvejai. Buvo diseminuoto intravaskulinio krešėjimo (angl. DIC), dažnai susijusio su sepsiu ar įvairių organų funkcijos nepakankamumu, atvejų.

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo keli atvejai anafilaksinio šoko, kartais net mirtino.

Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą (dažnis nežinomas) docetakseliu gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo docetakseliu metu retais atvejais atsirado traukulių arba ištiko laikinas sąmonės praradimas. Tokių reakcijų kartais kildavo docetakselio infuzijos metu.

Akių sutrikimai

Buvo paskelbta apie retus laikinus regos sutrikimus (blykčiojimą, šviesos žybčiojimą, skotomą), paprastai pasireiškusių vaistinio preparato infuzijos metu ir susijusių su padidėjusio jautrumo reakcija. Infuziją nutraukus, toks poveikis išnykdavo. Retais atvejais pasireiškė ašarojimas, susijęs arba nesusijęs su konjunktyvitu, bei ašarų latakų obstrukcija, lėmusi gausų ašarojimą. Gauta pranešimų apie cistinės geltonosios dėmės edemos (GDE) atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Pranešta apie retais atvejais pasireiškusių toksinį poveikį ausims, klausos sutrikimą ir (arba) apkurtimą.

Širdies sutrikimai

Pranešta apie retus miokardo infarkto atvejus.

Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (dažnis nežinomas), kuri kai kuriais atvejais buvo mirtina, atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido.

Kraujagyslių sutrikimai

Yra pranešimų apie retus venų tromboembolijos atvejus.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio 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 enterokolitas, įskaitant kolitą, išeminį kolitą ir neutropeninį enterokolitą, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas).

Retais atvejais pasireiškė dehidratacija dėl poveikio virškinimo traktui, įskaitant enterokolitą ir virškinimo trakto perforaciją.

Retais atvejais stebėtas žarnų nepraeinamumas ar obstrukcija.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai retais atvejais pasireiškė hepatitas, kuris kartais buvo mirtinas, daugiausiai pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi dar prieš pradedant gydyti.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams pasireiškė raudonosios odos vilkligės, pūslinio išbėrimo, pvz., daugiaformės eritemos, ir sunkių odos nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), atvejų. Buvo ir sklerodermiją panašių pokyčių, prieš kuriuos paprastai pasireiškė periferinė edema dėl limfos stazės. Gauta pranešimų apie negrįžtamos alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Paskelbta apie inkstų nepakankamumo ir pažeidimo atvejus. Apie 20% iš jų negrėsė ūminio inkstų nepakankamumo rizika, pvz., kaip kad kartu vartojant nefrotoksinių vaistinių preparatų ar sergant virškinimo trakto sutrikimu.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

Buvo stebėtas injekcijos vietos reakcijos atsinaujinimas (odos reakcijos pasikartojimas ankstesnės ekstravazacijos vietoje po docetakselio suleidimo kitoje vietoje) ankstesnės ekstravazacijos vietoje (dažnis nežinomas).

Skysčių susilaikymas nebuvo susijęs su ūmine oligurija ar hipotenzija. Buvo retų dehidracijos ir plaučių edemos atvejų.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Gauta pranešimų apie elektrolitų pusiausvyros sutrikimo atvejus. Gauta pranešimų apie hiponatremijos atvejus, kurie dažniausiai pasireiškė kartu su dehidratacija, vėmimu ir pneumonija. Buvo hipokalemijos, hipomagnezemijos ir hipokalcemijos atvejų, paprastai susijusių su virškinimo trakto sutrikimais, ypač viduriavimu. Pranešta apie naviko lizės sindromo, kuris gali būti mirtinas, atvejus (dažnis nežinomas).

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Pranešta apie vartojant docetakselio pasireiškusio miozito atvejus (dažnis nežinomas).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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 kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešta apie kelis perdozavimo atvejus. Docetakselio priešnuodis nežinomas. Preparato perdozavus, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje, atidžiai ir nuolat stebint gyvybines funkcijas. Perdozavimo atveju tikėtinas nepageidaujamų reiškinių sustiprėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos – kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Nustačius perdozavimą, pacientą reikia nedelsiant pradėti taikyti gydyti G-KSF, prireikus – ir simptominio gydymo priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs preparatai, taksanai, ATC kodas – L01CD 02

Veikimo mechanizmas

Docetakselis yra antinavikinis vaistinis preparatas, kuris skatina tubulino jungimąsi į stabilius mikrovamzdelius ir slopina jų iširimą. Dėl tokio poveikio gerokai sumažėja laisvo tubulino kiekis. Įtakos protofilamentų skaičiui docetakselio prisijungimas prie mikrovamzdelių nedaro.

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

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų *in vitro* metu docetakselis darė citotoksinį poveikį įvairioms graužikų ir žmonių navikinių ląstelių linijoms ir ką tik pašalintoms žmogaus navikų ląstelėms klonogeninių tyrimų metu. Ląstelėse atsiranda didelė docetakselio koncentracija ir jose šis vaistinis preparatas išlieka ilgai. Be to, nustatyta, kad docetakselis veikia kai kurias (bet ne visas) ląstelių linijas, kuriose labai stipriai išreikšta glikoproteino P ekspresija (ją koduoja naviko atsparumą daugeliui vaistinių preparatų lemiantis genas). *In vivo* docetakselio poveikis nepriklauso nuo jo vartojimo tvarkos ir jam būdingas platus tyrimais nustatyto antinavikinio aktyvumo spektras prieš progresavusius graužikų navikus ir persodintus žmogaus navikus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

Adjuvantinė terapija DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgius apėmęs krūties vėžys (TAX 316)

Docetakselio vartojimą adjuvantinei 18 – 70 metų pacienčių, sergančių operuotinu limfmazgius apėmusiu krūties vėžiu, kurių būklė pagal *Karnofsky* skalę (KPS) $\geq 80\%$, terapijai paremia daugiacentriai atviru būdu atlikti atsitiktinių imčių tyrimai. Suskirstčius pagal apimtų limfmazgių skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, į veną infuzuojama per valandą po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių (TAC grupė), arba 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino doze, po kurios infuzuojama 500 mg/m² kūno paviršiaus fluorouracilo dozė ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozė (FAC grupė). Abu dozavimo būdai buvo taikomi kas 3 savaitės šešis ciklus. Docetakselio dozė buvo infuzuojama į veną per valandą, kitų vaistinių preparatų dozė buvo švirkščijama iš karto (angl. *bolus*) į veną pirmą gydymo ciklo parą. Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija) buvo taikoma antrinė profilaktika G-CSF. TAC grupės pacientams nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotiku, t. y. jie 10 parų iš eilės gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamą kitą antibiotiką). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurių krūties vėžyje buvo estrogenų ir (arba) progesterono receptorių, 5 metus iš eilės vartojo po 20 mg tamoksifeno per parą. Adjuvantinė radioterapija buvo skiriama laikantis gydymo įstaigoje galiojančių nurodymų ir buvo taikyta 69% pacientų iš TAC grupės ir 72% iš FAC grupės. Buvo atlikti du tarpiniai ir vienas galutinis tyrimas.

Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 išgyvenamumo be ligos reiškinių (angl. *DFS*) 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 ligos reiškinių arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis (angl. *DFS*), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (angl. *OS*).

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 96 mėn., atlikta galutinė analizė.

Nustatyta, kad TAC grupės pacientų išgyvenamumo be ligos reiškinių trukmė buvo reikšmingai ilgesnė negu FAC grupės. Dešimtaisiais metais ligos recidyvų dažnis TAC grupės pacientams buvo mažesnis negu FAC grupės (atitinkamai 39% ir 45%), t. y. absoliuti rizika sumažėjo 6% ($p = 0,003$). Bendras TAC grupės pacientų išgyvenamumas dešimtaisiais metais taip pat buvo reikšmingai didesnis negu FAC grupės (atitinkamai 76% ir 69%), t. y. absoliuti mirties rizika sumažėjo 7% ($p = 0,002$).

Kadangi pacienčių, kurioms buvo metastazės į limfmazgius (4+), santykis DFS ir OS buvo statistiškai nereikšmingas, todėl naudos ir rizikos santykis TAC grupės pacientėms galutinėje analizėje nepateiktas.

Apskritai, tyrimo rezultatai rodo teigiamą naudos ir rizikos santykį TAC lyginant su FAC grupių gydymo rezultatais.

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

Pacienčių poaibiai	Pacienčių skaičius	Išgyvenamumas be ligos reiškinių			Bendras išgyvenamumas		
		Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=	Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=
Apimtų 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	0,67–1,112	0,2746

* Mažesnis už vienetą RS rodo, kad gydymas TAC, palyginti su gydymu FAC, yra susijęs su ilgesne išgyvenamumo trukme tiek be ligos reiškinių, tiek bendru išgyvenamumu.

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgių neapėmęs krūties vėžys ir kurioms reikia taikyti chemoterapiją (GEICAM 9805)

Atviru būdu atlikto daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu adjuvantinei terapijai buvo vartojama DOCETAXEL KABI pacientėms, sergančioms operuotinu limfmazgių neapėmusiu krūties vėžiu, tinkamų spindulinei terapijai. Atsitiktinių imčių metodika buvo taikyta 1060 pacienčių, kurioms DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota po valandos po doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² (TAC grupės 539 pacientai) kūno paviršiaus dozės pavartojimo, arba doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės, pavartotos po fluorouracilo 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės (521 pacientė FAC grupėje), kaip adjuvantinis gydymas operuotino į limfmazgius nemetastazavusio krūties vėžio didelės atkričio rizikos pagal 1998 St.Gallen kriterijus: (auglio dydis > 2 cm ir (arba) negatyvus ER ir PR ir (arba) didelis histologinis/branduolių laipsnis (2 -3 laipsnis) ir (arba) jaunesnis, kaip 35 metai, pacientėms.

Abu gydymo būdai buvo taikomi vieną kartą per 3savaites 6 ciklų laikotarpiu. DOCETAXEL KABI infuzijos trukmė – 1 valanda, visi kiti vaistiniai preparatai vartojami į veną pirmą parą kas tris savaites. Atsitiktiniu būdu atrinkus 230 pacienčių, TAC grupės pacientėms buvo atlikta pirminė profilaktika G-CFS. Pacientėms, kurios pirminei profilaktikai vartojo G-CFS, 4 laipsnio neutropenija, febrilinė neutropenija ir su neutropenija susijusi infekcija sumažėjo (žr. 4.8 skyrių). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurioms nustatyta ER+ ir (arba) PgR+ tumoras ne ilgiau kaip 5 metus vartojo tamoksifeno 20 mg vieną kartą per parą. Adjuvantinė spindulinė terapija laikantis gydymo įstaigos nuorodų buvo taikoma 57, 3% pacienčių, gydomų TAC ir 51, 2% pacienčių, gydomų FAC.

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 reiškinių išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkričio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68; PI 95% (0,49–0,93; p= 0,01). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkričio 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; PI 95% (0,46–1,26; $p=0,29$). Vis dėlto, 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 nemetastazavusiu krūties vėžiu, poaibio adjuvantinės terapijos analizė (Numatytų gydyti pacienčių analizės duomenys)

Pacientų poaibis	Pacientų skaičius TAC grupėje	Išgyvenamumas, be ligos reiškinių	
		Rizikos santykis*	PI 95%
Bendras	539	0,68	0,49–0,93
1 Amžiaus kategorija			
< 50 metų	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 metų	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
Hormoninių receptorių reikšmės			
Negatyvūs	195	0,7	0,45–1,1
Pozityvūs	344	0,62	0,4–0,97
Auglio dydis			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinio skirstymo laipsniai			
1 laipsnis (įskaitant neįvertintą)	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
Menopauzės reikšmės			
Premenopauzė	285	0,64	0,40–1
Postmenopauzė	254	0,72	0,47–1,12

*rizikos santykis (TAC/FAC), jei jis mažesnis, kaip 1, vadinasi, TAC, lyginant su FAC, yra susijęs su ilgesniu išgyvenamumu, neesant ligos progresavimui.

Pacienčių, atrinktų pagal 2009 St.Gallen chemoterapijos kriterijus – (ITT populiacija) išgyvenamumo be ligos reiškinių poaibio analizė. Tyrimo rezultatai pateikti lentelėje

	TAC	FAC	Rizikos santykis (TAC/FAC)	
Poaibis	(n=539)	(n=521)	(PI 95%)	p reikšmės
Indikacijos chemoterapijai ^a				
Ne	18/214	26/227	0,796	0,4593
Taip	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC – docetakselis, doksorubicinas ir ccklofosfamidai

FAC – 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI – Pasikliautinumo intervalas

ER – estrogeniniai receptoriai

PR – progesteroniniai receptoriai

aER/PR- neigiamas arba 3 laipsnio auglys, arba auglys didesnis kaip 5 cm.

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

Gydymas vien tik DOCETAXEL KABI

Atlikti du III fazės atsitiktinių imčių palyginamieji tyrimai, kuriuose dalyvavo metastaziniu krūties vėžiu sergantys pacientai, iš kurių 326 buvo neveiksmingas ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistinėmis preparatais, 392 – antraciklinais. Rekomenduojama docetakselio dozė buvo infuzuojama rekomenduojama tvarka: 100 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistinėmis preparatais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis lygintas su doksorubicinu (75 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės).

Docetakselis, palyginti su doksorubicinu, didino atsako dažnį (atitinkamai 52% ir 37%, p = 0,01) ir trumpino laiką iki atsako pasireiškimo (atitinkamai 12 savaičių ir 23 savaitės, p = 0,007), tačiau neveikė bendros išgyvenamumo trukmės (atitinkamai 15 mėn. ir 14 mėn., p = 0,38) ir laiko iki ligos progresavimo (atitinkamai 27 savaitės ir 23 savaitės, p = 0,54). Trys docetakseliu gydyti pacientai (2%) gydymą docetakseliu nutraukė dėl skysčio susilaikymo ir 15 pacientų (9%) nutraukė doksorubicino vartojimą dėl toksinio poveikio širdžiai (3 pacientai mirė nuo stazinio širdies nepakankamumo).

Pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis buvo lygintas su mitomicino C (12 mg/m² kūno paviršiaus kas 6 savaitės) ir vinblastino (6 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės) derinio poveikiu. Docetakselis didino atsako dažnį (33%, palyginti su 12%, p < 0,0001), ilgino laikotarpį iki ligos progresavimo (19 savaičių, palyginti su 11 savaičių, p = 0,0004) ir bendro išgyvenamumo trukmę (11 mėn., palyginti su 9 mėn., p = 0,01).

Šių dviejų III fazės klinikinių tyrimų metu docetakselio saugumas buvo panašus į nustatytą II fazės tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Atviru būdu atlikto III fazės daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu progresavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms, anksčiau gydytoms chemoterapinėmis vaistinėmis preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, docetakselio monoterapijos veiksmingumas buvo lygintas su paklitakselio poveikiu. 449 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama į veną per valandą, arba 175 mg/m² kūno paviršiaus paklitakselio doze, infuzuojama į veną per 3 val. Tiek vienas, tiek kitas gydymo būdas buvo taikomas kas 3 savaitės.

Docetakselis, palyginti su paklitakseliu, ilgino laikotarpio medianą iki ligos progresavimo (atitinkamai 24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; p < 0,01) bei bendro išgyvenamumo trukmę (atitinkamai 15,3 mėn. ir 12,7 mėn., p = 0,03), tačiau pirmaeilės vertinamosios baigties t. y. bendro atsako dažnio, neveikė (atitinkamai 32% ir 25%; p = 0,1). Docetakseliu gydomoms pacientėms 3/4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis, negu gydomiems paklitakseliu (atitinkamai 55,4% ir 23%).

Gydymas DOCETAXEL KABI ir doksorubicino deriniu

Atliktas didelės apimties III fazės atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios anksčiau negydytu metastaziniu krūties vėžiu. Tiriamosios buvo suskirstytos į grupes gydyti doksorubicino (50 mg/m² kūno paviršiaus) ir docetakselio (75 mg/m² kūno paviršiaus) deriniu (AT grupė) arba doksorubicino (60 mg/m² kūno paviršiaus) ir ciklofosfamido (600 mg/m² kūno paviršiaus) deriniu (AC grupė). Abiejų grupių pacientėms vaistinių preparatų buvo infuzuojama pirmą kiekvieno 3 savačių gydymo ciklo parą.

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo (angl. *TTP*) buvo reikšmingai ilgesnis negu AC grupės ($p = 0,0138$). AT grupės pacientų *TTP* mediana buvo 37,3 savaitės (95% PI: 33,4 - 42,1), AC grupės pacientų – 31,9 savaitės (95% PI: 27,4-36).
- AT grupės pacientų bendras atsako dažnis (angl. *ORR*) buvo reikšmingai didesnis už AC grupės ($p = 0,009$). AT grupės pacientų *ORR* buvo 59,3% (95% PI: 52,8 - 65,9), AC grupės pacientų – 46,5% (95% PI: 39,8 - 53,2%).

Šio tyrimo metu AT grupės, palyginti su AC grupės, pacientėms dažniau pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (atitinkamai 33,3% ir 10%), infekcinė liga (atitinkamai 8% ir 2,4%), viduriavimas (atitinkamai 7,5% ir 1,4%), astenija (atitinkamai 8,5% ir 2,4%) ir skausmas (atitinkamai 2,8% ir 0%). Tačiau AC grupės pacientėms dažniau pasireiškė sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus toksinis poveikis širdžiai: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 20\%$ (atitinkamai 13,1% ir 6,1%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 30\%$ (atitinkamai 6,2% ir 1,1%). Dėl toksinio vaistinių preparatų poveikio mirė viena AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir keturios AC grupės pacientės (viena nuo sepsinio šoko, trys – nuo stazinio širdies nepakankamumo).

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

Gydymas DOCETAXEL KABI ir trastuzumabo deriniu

Gydymas docetakselio ir trastuzumabo deriniu tirtas metastaziniu krūties vėžiu su HER 2 ekspresija sergančioms pacientėms, kurioms chemoterapija dėl metastazinės ligos anksčiau taikyta nebuvo. 187 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su trastuzumabu arba be jo. 60% tiriamųjų anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo antraciklinas. Docetakselio derinys su trastuzumabu buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar pacientui anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija antraciklinu, ar ne. Šio pagrindžiamojo tyrimo metu HER 2 buvimas buvo nustatytas imunohistochemijos (IHC) būdu. Maža pacienčių dalis buvo tirta fluorescencine *in situ* hibridizacija (FISH). 87% šiame tyrime dalyvavusių pacientų liga IHC duomenimis buvo 3+, 96% – IHC duomenimis 3+ ir (arba) FISH teigiami. Veiksmingumo rezultatai patekti toliau esančioje lentelėje.

Parametras	Docetakselis ir trastuzumabas derinys 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)	5,1 (4,4 – 6,2)
TTP mediana (mėn.) (95% PI)	10,6 (7,6 – 12,9)	5,7 (5 – 6,5)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėn.) (95% PI)	30,5 ² (26,8 – ne)	22,1 ² (17,6 – 28,9)

TTP – laikas iki ligos progresavimo;

ne – reiškia, kad jo negalima buvo apytikriai apskaičiuoti arba jis nepasiektas.

¹ Visos analizės (numatytų gydyti pacientų) duomenys.

² Apskaičiuota išgyvenamumo trukmės mediana.

Gydymas DOCETAXEL KABI ir kapecitabino deriniu

Lokalaus progresavusio ar metastazinio krūties vėžio gydymą docetakselio ir kapecitabino deriniu po neveiksmingo gydymo citotoksinais preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, nurodo vieno daugiacentrio III fazės atsitiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo duomenys. Šio tyrimo metu 255 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo atrinktos gydyti doksitacelio (75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės) ir kapecitabino (po 1 250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą 2 savaitės, po to – savaitės pertrauka) deriniu, 256 – vien docetakseliu (100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių išgyvenamumas buvo geresnis ($p = 0,0126$). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 442 paros, gydymų vien docetakseliu – 352 paros. Bendras objektyvaus atsako dažnis visoje atsitiktinių imčių būdu parinktoje populiacijoje (tyrėjo vertinimu) buvo toks: gydytų docetakselio ir kapecitabino deriniu – 41,6%, gydytų vien docetakseliu – 29,7% ($p = 0,0058$). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių ($p < 0,0001$). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo buvo 186 paros, gydymų vien docetakseliu – 128 paros.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija kartu su spinduline terapija arba be jos

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti pacientai, duomenys rodo, kad 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė gydomų pacientų laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis, palyginti su pacientais, kuriems taikoma geriausia palaikomoji priežiūra (angl. BSC) (atitinkamai 12,3 savaitės ir 7 savaitės). Docetakseliu gydytų pacientų vienerių metų išgyvenamumas taip pat buvo reikšmingai didesnis nei BSC grupės pacientų (atitinkamai 40% ir 16%). Be to, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė gydomiems pacientams, palyginti su tais, kuriems buvo taikoma BCS, reikėjo mažiau morfino grupės analgetikų ($p < 0,01$), nemorfininių analgetikų ($p < 0,01$), kitokių nuo ligos priklausomų vaistinių preparatų ($p < 0,06$) ir radioterapijos ($p < 0,01$). Bendras pacientų, kurių būklė buvo galima įvertinti, atsako dažnis buvo 6,8%, atsako trukmės mediana – 26,1 savaitės.

Pacientų, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, gydymas DOCETAXEL KABI ir platinos preparato deriniu

III fazės tyrime dalyvavo 1218 neoperuotinu III B ar IV stadijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (angl. NSCLV) sergantys pacientai, kurių KPS rodmuo buvo 70% arba didesnis ir kuriems nuo minėtos ligos chemoterapija anksčiau taikyta nebuvo. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba kas 3 savaitės per valandą į veną infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) dozė, po kurios tuoj pat per 30 – 60 min. buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (TCis) dozė, arba kas 3 savaitės į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė kartu su karbolatina (AUC 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.), arba vinorelbino (V) (jo 25 mg/m² kūno paviršiaus dozė suleidžiama į veną per 6 – 10 min. 1, 8, 15 ir 22 gydymo ciklo parą) ir cisplatinos (jos 100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuojama po vinorelbino pirmą gydymo ciklo parą) deriniu (VCis) kas 4 savaitės.

Dviejų grupių pacientų išgyvenamumo, vidutinio laikotarpio iki ligos progresavimo ir atsako dažnio duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinės analizės duomenys
Bendras			

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinės analizės duomenys
išgyvenamumas (Pirmąją vertinamąją baigtį): Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana išgyvenamumas 1 metus (%)	11,3 46	10,1 41	Rizikos santykis: 1,122 (97,2% PI: 0,937; 1,342)* Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 5,4% (95% PI: -1,1; 12,0)*
išgyvenamumas 2 metus (%)	21	14	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)*
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Rizikos santykis: 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

* Koreguota dauginiu lyginimu ir pritaikyta stratifikavimo veiksniais (ligos stadijai, gydomai sričiai), remiantis pacientų, kurių stebėjimo duomenis įvertinti, duomenimis.

Antraeilės vertinamosios baigtys buvo skausmo pokytis, bendros gyvenimo kokybės pagal *EuroQoL-5D* įvertinimas, plaučių vėžio simptomų skalės rodmuo ir *Karnofsky performance status* (KPS) pokytis. Šių vertinamųjų baigčių tyrimo rezultatai paremia pirmąją vertinamosios baigties tyrimo rezultatus.

Nepavyko įrodyti nei ekvivalentiško, nei blogesnės kokybės docetakselio ir karboplatinės derinio veiksmingumo, palyginti su vinorelbino ir cisplatinės derinio veiksmingumu.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono derinio saugumas ir veiksmingumas kastracijai atspariu metastaziniu prostatos vėžiu sergantiems pacientams buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 327). 1006 pacientai, kurių KPS $\geq$ 60, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti:

- 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų;
- 30 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas savaitę pirmas 5 savaites 6 savaitę gydymo ciklo metu, iš viso 5 tokie gydymo ciklai;
- 12 mg/m² kūno paviršiaus mitoksantrono doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų.

Bet kuriuo iš trijų gydymo būdų gydomi pacientai nepertraukiamai vartojo po 5 mg prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą.

Pacientų, kuriems kas 3 savaitės buvo infuzuota docetakselio, bendro išgyvenamumo trukmė buvo reikšmingai ilgesnė už pacientų, gydytų mitoksantronu. Pacientų, kuriems docetakselio buvo infuzuota kas savaitę, palyginti su gydytais mitoksantronu, išgyvenamumo trukmė statistiškai reikšmingai nepailgėjo. Docetakselio ir mitoksantrono veiksmingumo vertinamųjų baigčių palyginimas pateiktas toliau esančioje lentelėje.

Vertinamosios baigtys	Docetakselis kas 3 savaitės	Docetakselis kas savaitė	Mitoksantronas kas 3 savaitės
Pacientų skaičius	335	334	337
Vidutinė išgyvenamumo trukmė (mėn.)	18,9 (17 – 21,2)	17,4 (15,7 – 19)	16,5 (14,4 – 18,6)
95% PI	0,761	0,912	--
Rizikos santykis	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
95% PI			
p- reikšmė [†] *	0,0094	0,3624	--
Pacientų skaičius	291	282	300
PSA** atsako dažnis (%)	45,4 (39,5 – 51,3)	47,9 (41,9 – 53,9)	31,7 (26,4 – 37,3)
95% PI			
p- reikšmė*	0,0005	< 0,0001	--
Pacientų skaičius	153	154	157
Skausmo atsako dažnis (%)	34,6 (27,1 – 42,7)	31,2 (24 – 39,1)	21,7 (15,5 – 28,9)
95% PI			
p- reikšmė*	0,0107	0,0798	--
Pacientų skaičius	141	134	137
Naviko atsako dažnis (%)	12,1 (7,2 – 18,6)	8,2 (4,2 – 14,2)	6,6 (3,0 – 12,1)
95% PI			
p- reikšmė*	0,1112	0,5853	--

[†] Stratifikuotas logaritminis ranginis tyrimas

* Statistinio reikšmingumo slenkstis – 0,0175

** PSA – Specifins prostatos antigenas

Atsižvelgiant į tai, kad kas savaitę infuzuojamo docetakselio saugumas yra šiek tiek palankesnis, negu infuzuojamo kas 3 savaitės, įmanoma, kad kai kuriems pacientams gali duoti naudoti gydymas kas savaitę infuzuojamu docetakseliu.

Tiriamųjų grupių pacientų bendra gyvenimo kokybė statistiškai nesiskyrė.

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

STAMPEDE tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas kartu taikant įprastinį gydymą (ADT) pacientams, sergantiems didelės rizikos lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu, buvo vertintas atsitiktinių imčių, kelių grupių ir kelių stadijų (angl. *multi-arm multi-stage*, MAMS) nuoseklių II/III fazių tyrimo (STAMPEDE – MRC PR08) metu. Iš viso 1 776 pacientai vyrai buvo įtraukti į specifines tiriamąsias grupes:

- įprastinio gydymo + docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites 6 ciklus;
- vien tik įprastinio gydymo.

Docetakselio buvo vartojama kartu su prednizonu arba prednizolonu (po 5 mg du kartus per parą, be pertraukų).

Iš 1 776 atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų 1086 (61 %) sirgo metastazavusia liga, 362 buvo atsitiktinai priskirti vartoti docetakselį kartu skiriant standartinį gydymą, o 724 pacientams skirtas tik standartinis gydymas.

Šių metastazavusių prostatos vėžiu sirgusių pacientų bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su vien tik standartinio gydymo grupe: įprastinį gydymą papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 19 mėnesių (SR=0,76, 95 % PI = 0,62-0,92, p=0,005).

Docetakselio ir kontrolinės grupės metastazavusių prostatos vėžiu sirgusiems pacientams veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymo docetakseliu kartu skiriant prednizoną ar prednizoloną ir standartinį gydymą veiksmingumo rezultatai (STAMPEDE tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + standartinis gydymas	Vien tik standartinis gydymas
Metastazavusių prostatos vėžiu sirgusių pacientų skaičius	362	724
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	62	43
95 % PI	51-73	40-48
Koreguota santykinė rizika		0,76
95 % PI		(0,62-0,92)
p reikšmė ^a		0,005
Be gydymo poveikio išnykimo išgyvento laikotarpio ^b mediana (mėn.)	20,4	12
95 % PI	16,8-25,2	9,6-12
Koreguota santykinė rizika		0,66
95 % PI		(0,57-0,76)
p reikšmė ^a		< 0,001

^a p reikšmė apskaičiuota remiantis tikėtinumo santykio testu ir koreguota pagal visus stratifikavimo veiksnius (išskyrus centrą ir planuotą gydymą hormonais) bei stratifikuota pagal tyrimo laikotarpį

^b Be gydymo poveikio išnykimo išgyventas laikotarpis: laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki pirmojo bent vieno toliau paminėto reiškinio pasireiškimo: biocheminių rodmenų pablogėjimo (apibūdinama kaip PSA kiekio padidėjimas 50 % virš mažiausio rodmens 24 savaičių laikotarpiu bei virš 4 ng/ml, patvirtintas kartotiniu tyrimu ar gydymu); lokalaus progresavimo (limfmazgiuose) arba tolimųjų metastazių atsiradimo; su skeletu susijusių reiškinų; mirties nuo prostatos vėžio.

CHAARTED tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas jo skiriant metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžiu sergantiems pacientams androgenų deprivacijos terapijos (ADT) pradžioje buvo įvertinti atsitiktinių imčių daugiacentrio III fazės tyrimo (CHAARTED) metu. Iš viso 790 pacientų vyrų buvo suskirstyti į 2 tiriamąsias grupes:

- ADT + docetakselis 75 mg/m², skiriamas ADT pradžioje kas 3 savaites 6 ciklus;
- Vien tik ADT.

Gydymo docetakselio grupėje, palyginti su vien tik ADT grupe, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė: ADT papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 13,6 mėnesio (santykinė rizika (SR)=0,61, 95 % pasikliautinieji intervalai (PI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Docetakselio ir kontrolinės grupės veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžio sergančių pacientų gydymo docetakseliu ir ADT veiksmingumas (CHAARTED tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis +ADT	Vien tik ADT
Pacientų skaičius	397	393
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)		
Visi pacientai	57,6	44,0
95 % PI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,47-0,80)	--
p reikšmė ^a	0,0003	--
Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	19,8	11,6
95 % PI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koreguota santykinė rizika	0,60	--
95 % PI	0,51-0,72	--
p reikšmė*	P< 0,0001	--
PSA atsakas** po 6 mėnesių – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
PSA atsakas** po 12 mėnesių – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo ^b mediana (mėn.)	20,2	11,7
95 % PI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,51-0,72)	--
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki klinikinio progresavimo ^c mediana (mėn.)	33,0	19,8
95 % PI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,50-0,75)	--
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--

^a Laikotarpio iki reiškinio kintamieji: stratifikuotas *log-rank* testas.

Atsako dažnio kintamieji: *Fisher's* tikslusis testas.

* p reikšmė aprašomiesiems tikslams.

** PSA atsakas: prostatos specifinio antigeno atsakas: PSA kiekis < 0,2 ng/ml, nustatytas dviem iš eilės atliktais tyrimais, tarp kurių buvo ne mažesnė kaip 4 savaitės pertrauka.

^b Laikotarpis iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki PSA progresavimo, klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal Standžiojo naviko atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) ar vėžio nulemtu klinikinės būklės blogėjimo tyrimo sprendimu), priklausomai nuo to, kas pasireiškia anksčiau.

^c Laikotarpis iki klinikinio progresavimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal RECIST kriterijus ar vėžio nulemtu klinikinės būklės blogėjimo tyrimo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

Docetakselio veiksmingumas ir saugumas metastazine skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio jungties su stemple adenokarcinomą, sergantiems pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija dėl

metastazinės ligos taikyta nebuvo, buvo nustatinėtas daugiacentriu atviru būdu atliekamu tyrimu. 445 pacientai, kurių KPS > 70, buvo suskirstyti į grupes gydyti arba docetakselio (T) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą), cisplatinos (C) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (TCF) kas 3 savaitės, arba cisplatinos (100 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (1 000 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (CF) kas 4 savaitės. Taikytų TCF terapijos ciklų skaičiaus mediana buvo 6 (svyravimo ribos – 1 – 16), CF – 4 (svyravimo ribos – 1 – 12). Pirmą kartą vertinamoji baigtis buvo laikotarpio iki ligos progresavimo trukmė (angl. TTP). TCF gydomiems pacientams progresavimo rizikos sumažėjimas buvo 32,1% ir jis buvo susijęs su reikšmingu TTP pailgėjimu (p = 0,0004). Bendro išgyvenamumo trukmė taip pat buvo reikšmingai ilgesnė (p = 0,0201), mirtingumo sumažėjimo rizika – 22,7%. Tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant pacientus, sergančius skrandžio adenokarcinoma

Vertinamoji baigtis	TCF (n = 221)	CF (n = 224)
Mediana TTP (mėn.) (95% PI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana (95% PI)	9,2 (8,38 – 10,58)	8,6 (7,16 – 9,46)
Išgyvenamumas 2 metus Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	18,4	8,8
	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	
Bendro atsako dažnis (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p reikšmė*	0,0106	
Ligos progresavimas (geriausias bendro atsako rodiklis) (%)	16,7	25,9

* Nestrafikuotas logaritminis ranginis tyrimas

Pogrūpių, suskirstytų pagal amžių, lytį ar rasę, analizės duomenys nuolat rodė, kad gydymas TCF yra palankesnis už gydymą CF.

Išgyvenamumo medianos per 41,6 mėn. stebėjimo laikotarpio analizės duomenys tolesnio statistiškai reikšmingo skirtumo nerodo, tačiau palankūs gydymui TCF ir rodo, kad gydymo TCF, palyginti su gydymu CF, nauda yra aiškiai matoma nuo 18 mėn. iki 30 mėn.

Apskritai gyvenimo kokybės ir klinikinės naudos rezultatai nuolat palankūs gydymui TCF. TCF, palyginti su CF, gydomų pacientų laikas iki galutinio bendros sveikatos būklės pablogėjimo (nustatyto pagal QLQ-C30 klausimyną) buvo 5% ilgesnis (p = 0121), be to, ilgesnis buvo ir laikas iki galutinio būklės pablogėjimo, nustatyto pagal Karnofsky skalę (p = 0088).

Galvos ir kaklo vėžys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)
Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma (angl. SCCHN), buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių

tyrimu (TAX 323). Tyrime dalyvavo 358 neoperuotina lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės pacientams buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) dozė, po jos – 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 5 paras iš eilės. Kitos (lyginamosios) grupės pacientams buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Toks režimas buvo taikomas kas 3 savaitės. Iš viso buvo 4 tokie gydymo ciklai, jeigu po antro gydymo ciklo pasireiškė bent silpnas atsakas: $\geq 25\%$ sumažėjo 2 kartus per mėnesį matuojamas naviko dydis. Praėjus mažiausiai 4 savaitėms, bet ne daugiau kaip 7 savaitėms po chemoterapijos, pacientams, kurių liga neprogresavo, 7 savaitės buvo taikoma spindulinė terapija (ST), laikantis gydymo įstaigos nuorodų (TPF/ST). Lokali sritinė spindulinė terapija buvo arba įprastinė frakcinė (1,8 – 2 Gy kartą per parą, 5 paras per savaitę, bendra dozė – 66 – 70 Gy), arba pagreitinata/hiperfrakcinė (2 kartus per parą, darant mažiausiai 6 val. pertrauką tarp frakcijų, 5 paras per savaitę). Bendra rekomenduojama dozė pagreitintai radiacijai buvo 70 Gy, hiperfrakcionuotai – 74 Gy. Rezekciją atlikti buvo leista po chemoterapijos, prieš spindulinę terapiją arba po jos. TPF gydomiems pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais: jie pradėdant nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros 10 parų iš eilės vartojo po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamo kito antibiotiko). Šio tyrimo metu per 33,7 mėn. medianos stebėjimo laikotarpį TPF gydomų pacientų pirmaeilė vertinamoji baigtis, t. y. išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė (angl. PFS), buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF (p = 0,0042) (PFS mediana buvo atitinkamai 11,4 mėn. ir 8,3 mėn.). TPF gydomų pacientų bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmės mediana taip pat buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF (OS mediana buvo atitinkamai 18,6 mėn. ir 14,5 mėn.), mirtingumo rizikos sumažėjimas – 28% (p = 0,0128). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių neoperuotinu lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos reiškinių (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1 – 14)	8,3 (7,4 – 9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,7 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7 – 24)	14,5 (11,6 – 18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausio bendro atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4 – 74,6) 0,006	53,6 (46,0 – 61,0)
Geriausio bendro atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- spindulinė terapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1 – 78,8) 0,006	58,6 (51 – 65,8)
Atsako į chemoterapiją ± spindulinę terapiją 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 (TPF) 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, palyginti su PF, gydomiems pacientams reikšmingai mažiau pablogėjo bendra sveikatos būklė ($p = 0,01$, nustatyta pagal EORTC QLQ-C30 skalę).

Klinikinės naudos parametrai

TPF, palyginti su PF, gydomų pacientų būklės vertinimo skalės galvos ir kaklo būklę (kalbos suprantamumą, gebėjimą valgyti viešoje vietoje, ir dietos normalumą) analizuojančios dalies (AVS-GK) įvertinimo rezultatai buvo reikšmingai geresni. Laiko iki pirmo būklės pasunkėjimo mediana pagal PSO TCisF gydomiems pacientams buvo reikšmingai ilgesnė, negu gydomiems PF. Skausmo stiprumo balai pagerėjo abiejų gydomų grupių pacientams, vadinasi, skausmas buvo valdomas pakankamai.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324)
Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių lokalia progresavusia (angl. SCCHN) buvo vertinamas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 324). Tyrime dalyvavo 501 lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Tyrime dalyvavusi populiacija buvo pacientai, sergantys techniškai neišoperuojamu naviku, pacientai, kurių išgydymo chirurginiu būdu galimybė buvo mažai tikėtina, ir pacientai, kuriems buvo siekiama išsaugoti organą. Veiksmingumas ir saugumas, atsižvelgiant vien į išgyvenamumo vertinamasias baigtis ir organo išsaugojimo sėkmę, formaliai nebuvo tiriamas. Docetakseliu (T) gydomiems pacientams pirmą gydymo ciklo parą į veną buvo infuzuojama 75 mg/m^2 kūno paviršiaus docetakselio dozė, po jos per 3 min. – 3 val. buvo infuzuojama 100 mg/m^2 kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 1000 mg/m^2 kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 1 – 4 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuojuama kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikomi 3 tokie gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo TPF/CRT protokolo. Lyginamosios grupės pacientams pirmą gydymo ciklo parą buvo per 30 min. – 3 val. i veną infuzuojama 100 mg/m^2 kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, po jos nepertraukiamai buvo infuzuojama po 1000 mg/m^2 kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 1 -5 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuojuama kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikyti 3 tokio gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo PF/CST protokolo.

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 CST schemą.

Spindulinės terapijos metu kas savaitė buvo per valandą į veną infuzuojama karboplatinos (taip, kad jos AUC būtų 1,5), tačiau ne daugiau kaip 7 dozės. Radiacija buvo taikoma megavoltažine įranga, frakcionavimas buvo kartą per parą (2 Gy per parą, 5 paros per savaitę, 7 savaitės, bendra dozė – 70 – 72 Gy). Pirminę ligos vietą ir (arba) kaklą buvo leista operuoti bet kuriuo laiku po CST. Visiems docetakseliu gydomos grupės pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais. Šio tyrimo metu TPF gydomiems pacientams pirmaeilė vertinamoji baigtis, t. y. bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmė, buvo reikšmingai ilgesnė (logaritminis ranginis $p = 0,0058$), negu pacientams, gydomiems PF (OS mediana – atitinkamai 70,6 mėn. ir 30,1 mėn.), mirštamumo rizikos sumažėjimas – 30% (RS = 0,7, 96% PI: 0,54 – 0,9) per stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 41,9 mėn.

Antraeilė vertinamoji baigtis, t. y. PFS, rodė ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimą 29% ir išgyvenamumo be ligos reiškinių (PFS) pailgėjimo medianą 22 mėnesiais (TPF gydytų pacientų PFS buvo 35,5 mėn., gydytų PF – 13,1 mėn.). Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (RS: 0,7; 96% PI: 0,56 – 0,9; logaritminis ranginis $p = 0,004$). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu, terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetaxel +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	0,7 (0,54 – 0,9) 0,0058	
PFS 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 atsakas (CR + PR) į chemoterapiją (%) (95% PI) *** p reikšmė	71,8 (65,8 – 77,2) 0,07	64,2 (57,9 – 70,2)
Geriausio bendro atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- spindulinę terapiją] (%) (95% PI) *** p reikšmė	76,5 (70,8 – 81,5) 0,209	71,5 (65,5 – 77,1)

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

* Nekoreguotas logrank testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniais palyginimams

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

DN – duomenys neaktualūs

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio vaistinio preparato 20–115 mg/m² dozėmis. Šio vaistinio preparato farmakokinetikos pobūdis nepriklauso nuo dozės ir atitinka trijų kompartmentų modelį. Pusinis laikas α , β ir γ (galutinė) fazėse yra atitinkamai 4 min., 36 min. ir nuo 11,1 val iki 17,5 val., kai mėginiai imti laikotarpiu iki 24 valandų. Papildomo tyrimo, kuriuo buvo vertinama docetakselio farmakokinetika pacientams skiriant panašias dozes (75–100 mg/m²), tačiau ilgesniu laiko intervalu (22 dienas), metu buvo nustatytas ilgesnis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas (nuo 91 val. iki 120 val.). Paskutinė fazė iš dalies priklauso nuo palyginus lėto docetakselio patekimo iš periferinio kompartmento į kraują.

Pasiskirstymas

100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę infuzavus į veną per valandą, vidutinė didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje būna 3,7 mikrogramo/ml, AUC – 4,6 val./mikrogramai/ml. Vidutinis bendras organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė – 113 litrų. Atskirų žmonių organizme bendras organizmo klirensas skiriasi maždaug 50%. Prie kraujo plazmos baltymų prisijungia daugiau kaip 95% docetakselio.

Eliminacija

¹⁴C žymėto docetakselio kinetika tirta trijų vėžiu sergančių pacientų organizme. Docetakselis per 7 paras išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis po citochromo P450 katalizuojamo tretinio butilo esterio grupės oksidacinio metabolizmo. Su šlapimu ir išmatomis išsiskyrė atitinkamai 6% ir 75% infuzuoto radioaktyvumo. Maždaug 80% su išmatomis išsiskiriančio radioaktyvumo išsiskyrė per pirmas 48 val. vieno svarbiausio neaktyvaus metabolito ir trijų mažiau svarbių neaktyvių metabolitų bei labai mažo kiekio nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Populiacinės docetakselio farmakokinetikos analizė buvo atlikta remiantis farmakokinetika 577 žmonių organizme. Modeliu nustatyti farmakokinetikos parametrai buvo labai panašūs į nustatytus I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nekito priklausomai nuo paciento amžiaus ar lyties.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tirtas nedidelis pacientų skaičius (n=23), kuriems biocheminių tyrimų duomenys rodė lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (ALT, AST kiekis buvo $\geq 1,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą (angl.ULN) ir kartu šarminės fosfatazės kiekis buvo $\geq 2,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą, organizme bendras docetakselio klirensas buvo apytikriai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Lengvas ar vidutinio sunkumo skysčių susilaikymas įtakos docetakselio klirensui neturėjo. Duomenų apie sunkaus skysčių susilaikymo poveikį nėra.

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

Doksorubicino klirensui ir doksorubicino metabolito doksorubicinolio koncentracijai kraujo plazmoje kartu vartojamas docetakselis poveikio nedaro. Kartu vartojamų docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido farmakokinetika nekinta.

Kapecitabinas

I fazės tyrimo metu buvo tiriamas kartu vartojamų kapecitabino ir docetakselio poveikis vienas kito farmakokinetikai. Tyrimo rezultatai rodo, kad kapecitabinas docetakselio farmakokinetikai (C_{max} ir AUC) įtakos nedaro ir kad docetakselis svarbaus kapecitabino metabolito (5'-DFUR) farmakokinetikos neveikia.

Cisplatina

Kartu su cisplatina vartojamo docetakselio klirensas yra panašus į nustatytą monoterapijos metu. Tuoj pat po docetakselio infuzijos sulašintos cisplatinos farmakokinetika yra panaši į nustatytą monoterapijos metu.

Cisplatina ir 5-fluoruracilas

12 pacientų, sergančių solidiniais augliais ir gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, tyrimo metu nustatyta, kad vaistiniai preparatai vienas kito farmakokinetikai įtakos nedarė.

Prednizonas ir deksametazonas

Prednizono įtaką docetakselio, vartojamo kartu su įprastine premedikacija deksametazonu, farmakokinetikai tirta 42 pacientų organizme. Prednizono poveikio docetakselio farmakokinetikai nepastebėta.

Prednizonas

Nustatyta, kad docetakselio farmakokinetikai prednizonas įtakos nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ar docetakselis gali sukelti kancerogeninį poveikį, netirta.

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

Nepageidaujamas poveikis sėklidėms, toksinio poveikio tyrimų metu pasireiškęs graužikams, rodo, kad docetakselis gali trikdyti vyriškos lyties individų vaisingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Bevandenis etanolis
Bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
2 metai

Atidarius flakoną

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Suleidus į infuzijų maišelį

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina tirpinti/skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Jei į infuzijų maišelį medikamento suleidžiama taip, kaip rekomenduojama ir docetakselio infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus 6 valandas. Docetakselio infuzinį tirpalą reikia suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama, infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka nepakitusios iki 48 valandų.

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 ir jos turinys

10 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas geltonu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 8 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

DOCETAXEL KABI yra antinavikinis preparatas, todėl su juo, kaip ir kitais galimai toksiškais preparatais, dirbti ir jo tirpalą ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistinių preparatų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio) DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinio vartojimo, jo vartoti reikia nedelsiant.

Jei flakonai yra laikomi šaldytuve, prieš vartojimą reikia išimti reikalingą dėžutę, kuriose yra DOCETAXEL KABI koncentrato flakonai, kiekį ir 5 minutes palaikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje.

Tinkamai paciento dozei parinkti, gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui flakono.

Naudojant graduotą švirkštą, iš flakono aseptinėmis sąlygomis reikia išsiurbti reikalingą DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekį.

Viename DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml. Reikalingas DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekis turi būti iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkštas į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo.

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

Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.

Infuzijų maišelyje esantį tirpalą reikia laikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje ir suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą, kaip ir kitus parenteriniu būdu vartojamus preparatus, prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jeigu tirpale yra nuosėdų, jį reikia sunaikinti.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo vartoti draudžiama ir jį reikia sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gegužės 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. vasario 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 9 ml koncentrato flakone yra 180 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato flakone yra 4,5 ml bevandenio etanolio (3,55 g).

Kiekviename 1 ml yra 520 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

- Operuotino krūties vėžio, metastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų.
- Operuotino krūties vėžio, nemetastazavusio į limfmazgius, pagalbinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų.

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

Anksčiau citotoksinais preparatais negydyto lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicinu.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio monoterapija DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija antraciklinais arba alkilinančiais preparatais, buvo neveiksminga.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su trastuzumabu, jei nustatyta per didelė naviko HER 2 ekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su kapecitabinu, tuo atveju, jeigu citotoksinė chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinas, buvo neveiksminga.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI tuo atveju, jeigu ankstesnė chemoterapija buvo neveiksminga.

Anksčiau chemoterapiniais preparatais negydyto neoperuotino lokaliam progresavusio arba metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina.

Prostatos vėžys

Kastracijai atspaus metastazavusio prostatos vėžio gydymas DOCETAXEL KABI kartu su prednizonu ar prednizolonu.

DOCETAXEL KABI vartojamas kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT), kartu su prednizonu ar prednizolonu arba be jų, metastazavusiam hormonams jautriam prostatos vėžiui gydyti.

Skrandžio adenokarcinoma

Metastazavusios skrandžio adenokarcinomos, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, jei metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

Galvos ir kaklo vėžys

Lokaliam progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos pradinis gydymas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Docetakseliu galima gydyti tik specializuotuose skyriuose, skirtuose gydyti citotoksine chemoterapija. Preparato galima infuzuoti tik prižiūrint kvalifikuotam priešvėžinės chemoterapijos gydytojui specialistui (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas

Gydant krūties vėžį, nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, skrandžio ar galvos ir kaklo vėžį, galima taikyti 3 parų premedikaciją geriamaisiais kortikosteroidų preparatais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t. y. po 8 mg 2 kartus per parą), išskyrus atvejus, kai yra kontraindikacijų. Premedikaciją reikia pradėti likus parai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį, rekomenduojama premedikacija deksametazonu, kurio 8 mg dozė reikia gerti likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Gydant hormonams jautrų prostatos vėžį, premedikacijai rekomenduojama skirti 8 mg geriamojo deksametazono likus 12 val., 3 val. ir 1 val. iki docetakselio infuzijos, nepriklausomai nuo to, ar kartu vartojamas prednizonas ar prednizolonas (žr. 4.4 skyrių).

Hematotoksinio poveikio pavojui sumažinti profilaktiškai galima vartoti granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF).

Docetakselio į veną infuzuojama kas tris savaites. Infuzijos trukmė – 1 valanda.

Krūties vėžys

Adjuvantiniam operuotino krūties vėžio, apmėmusio limfmazgius, gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji kas 3 savaitės infuzuojama į veną, praėjus 1 val. po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių pavartojimo. Iš viso taikomi 6 tokie gydymo ciklai (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Lokalaus progresavusio arba metastazinio krūties vėžio monoterapijai rekomenduojama docetakselio dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus. Pirmajai terapijai 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė reikia derinti su 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino doze.

Gydant docetakselio ir trastuzumabo deriniu, rekomenduojama 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė infuzuoti kas 3 savaitės, reikiamą trastuzumabo dozę – kas savaitę. Pagrindžiamojo docetakselio tyrimo metu docetakselio buvo pradėta infuzuoti kitą dieną po pirmos trastuzumabo dozės infuzijos. Kitos docetakselio dozės buvo infuzuojamos tuoj pat po trastuzumabo infuzijos, jeigu suleista trastuzumabo dozė buvo toleruojama gerai. Kaip trastuzumabą dozuoti ir vartoti, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Gydant docetakselio ir kapecitabino deriniu, rekomenduojama kas 3 savaitės infuzuoti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė, o kapecitabino skirti gerti po 1250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą (30 min. laikotarpiai po valgio) 2 savaites, po kurių daroma savaitės pertrauka. Kaip apskaičiuoti kapecitabino dozę, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nurodyta kapecitabino preparato charakteristikų santraukoje.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientams, kuriems dėl nesmulkialąstelinio plaučių vėžio chemoterapija taikyta nebuvo, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus, o tuoj pat po jos reikia per 30 – 60 min. sulašinti 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozę. Pacientams, kuriems ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo platinos preparatas, buvo neveiksminga, rekomenduojama taikyti monoterapiją 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. 5 mg prednizono arba prednizolono dozė reikia gerti 2 kartus per parą nepertraukiamai (žr. 5.1 skyrių).

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

Rekomenduojama docetakselio dozė – 75 mg/m² kas 3 savaites, iš viso skiriami 6 ciklai. Taip pat gali būti skiriama po 5 mg geriamojo prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą be pertraukų.

Skrandžio adenokarcinoma

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama 1 valandos laikotarpiu, o po to per 1 – 3 val. sulašinama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė (abu vaistinius preparatus reikia lašinti tik pirmąją gydymo ciklo parą). Cisplatinos infuziją baigus, reikia per 24 val. nepertraukiamai infuzuoti po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Tokį gydymo ciklą reikia kartoti kas 3 savaitės. Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais bei tinkama hidracija, kadangi infuzuojama cisplatinos. Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF (žr. ir poskyrį „Dozės keitimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

Pacientui būtina premedikacija vėmimą slopinančiais preparatais ir tinkama hidracija (prieš ir po cisplatinos infuzijos). Hematologinio toksiškumo rizikai mažinti galima taikyti profilaktinį gydymą G-CSF. Tyrimų TAX 323 ir TAX 324 metu visiems docetakseliu gydomiems pacientams buvo taikytas profilaktinis gydymas antibiotikais.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323). Pradžioje neoperuotinos lokaliai progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą. Po jos pirmą gydymo ciklo parą į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos penkias paras iš eilės nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 4 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti spindulinę terapiją.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324). Įvadiniam lokalios progresavusios plokščialąstelinės galvos ir kaklo karcinomos (angl. SCCHN) gydymui (jeigu rezekcija techniškai yra neįmanoma, išgydymo chirurginiu būdu tikimybė yra maža arba jeigu siekiama išsaugoti organą) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus. Ji infuzuojama į veną per valandą pirmą gydymo ciklo parą. Po jos per 30 min. – 3 val. infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po to nuo pirmos iki ketvirtos gydymo ciklo paros nepertraukiamai infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą. Toks gydymo ciklas kartojamas kas 3 savaitės. Iš viso taikomi 3 gydymo ciklai. Chemoterapiją baigus, pacientui reikia taikyti chemo- ir spindulinę terapiją.

Apie cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozės keitimą informacijos pateikta šių preparatų charakteristikų santraukose.

Dozės keitimas gydymo laikotarpiu

Bendrosios pastabos

Docetakselio galima infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius yra ≥ 1500 ląstelių/mm³. Jei pacientui gydymo docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę yra < 500 ląstelių/mm³, atsirado sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, reikia mažinti docetakselio dozę: 100 mg/m² kūno paviršiaus dozę mažinti iki 75 mg/m² kūno paviršiaus, 75 mg/m² kūno paviršiaus dozę – iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Jei minėtas reakcijos atsiranda ir nuo 60 mg/m² kūno paviršiaus dozės, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Adjuvantinis krūties vėžio gydymas

Pacientėms, kurioms krūties vėžiui gydyti taikoma adjuvantinė terapija docetakseliu, doksorubicinu ir ciklofosfamidu (TAC), reikia aptarti pirminę profilaktiką G-CSP.

Pacientėms, kurioms pasireiškė febrilinė neutropenija ir (arba) dėl neutropenijos atsirado infekcinė liga, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu reikia docetakselio dozę mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus (žr.4.4 ir 4.8 skyrius). Jeigu pasireiškia 3-ojo arba 4-ojo laipsnio stomatitas, docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus.

Derinys su cisplatina

Pacientams, kurie pradėdami gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozės ir cisplatinos deriniu ir kuriems ankstesnio gydymo ciklo metu mažiausias trombocitų skaičius buvo < 25000 ląstelių/mm³ arba kuriems pasireiškė febrilinė neutropenija ar sunkus toksinis poveikis ne kraujos sistemai, tolesnių gydymo ciklų laikotarpiu docetakselio dozę reikia mažinti iki 65 mg/m² kūno paviršiaus. Kaip keisti cisplatinos dozę, nurodyta cisplatinos preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su kapecitabinu

- Kaip keisti kapecitabino dozę, nurodyta kapecitabino charakteristikų santraukoje.
- Pacientams, kuriems pirmą kartą atsiranda 2-ojo laipsnio toksinis poveikis, išliekantis iki kito gydymo docetakselio ir kapecitabino deriniu ciklo pradžios, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti visa (100%) įprastine docetakselio doze.
- Pacientams, kuriems bet kuriuo gydymo ciklo laikotarpiu antrą kartą pasireiškė 2-ojo laipsnio toksinis poveikis arba pirmą kartą atsirado 3-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą reikia atidėti tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0 – 1 laipsnio, o po to gydyti 55 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze.
- Jeigu ir po to vėl pasireiškia minėtas toksinis poveikis arba atsiranda bet koks 4-ojo laipsnio toksinis poveikis, gydymą docetakseliu reikia nutraukti.

Kaip keisti trastuzumabo dozę, nurodyta trastuzumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Derinys su cisplatina ir 5-fluorouracilu

Jeigu nepaisant G-CSF vartojimo pasireiškia febrilinės neutropenijos epizodas, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu ir po to atsiranda komplikotos neutropenijos epizodų, 60 mg/m²

kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 45 mg/m² kūno paviršiaus. Jeigu atsiranda 4-ojo laipsnio trombocitopenija, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę reikia mažinti iki 60 mg/m² kūno paviršiaus. Kitų gydymo docetakseliu ciklų negalima taikyti tol, kol neutrofilų skaičius netaps > 1500 ląstelių/mm³, trombocitų – > 100000 ląstelių/mm³. Jeigu minėtas toksinis poveikis išsilaiko, gydymą docetakseliu reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamas dozės keitimas dėl toksinio poveikio pacientams, gydomiems docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo (5-FU) deriniu, nurodytas toliau esančioje lentelėje.

Toksinis poveikis	Dozės keitimas
3-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio viduriavimas	Pirmas epizodas: mažinti docetakselio ir 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: gydymą nutraukti.
3-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: mažinti 5-FU dozę 20%. Antras epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevartoti. Trečias epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%
4-ojo laipsnio stomatitas/mukozitas	Pirmas epizodas: nutraukti tik gydymą 5-FU ir kitų ciklų metu jo nevartoti. Antras epizodas: mažinti docetakselio dozę 20%.

Kaip keisti cisplatinos ir 5-fluorouracilo dozę, nurodyta šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

Pagrindžiamąjo tyrimo metu docetakseliu gydant neoperuotą lokalią progresavusią kaklo ir galvos karcinomą (angl. *squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN*) pacientams, kuriems pasireiškė komplikauta neutropenija (įskaitant ilgalaikę neutropeniją, febrilinę neutropeniją ar infekciją), šios komplikacijos profilaktikai visų tolesnių gydymo ciklų metu buvo rekomenduota vartoti G-CSF (pvz., 6-15 gydymo ciklo parą).

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Atsižvelgiant į docetakselio farmakokinetikos duomenis, gautus gydymo vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze metu, pacientams, kuriems transaminazės (AST arba/ir ALT) kiekis yra daugiau negu 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną normos reikšmę (DLNR) (angl. *Upper limit of the normal range, ULN*) ar šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR, rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m² kūno paviršiaus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių bilirubino kiekis kraujo serume didesnis už DLNR ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau negu 3,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 6 kartus didesnis už DLNR, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti galimybės nėra, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už DLNR ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už DLNR ir bilirubino kiekis daugiau negu vieną kartą didesnis už DLNR, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, duomenų nėra.

Vaikų populiacija

DOCETAXEL KABI saugumas ir efektyvumas, gydant 1 mėnesio ir jaunesnius, kaip 18 metų vaikus, sergančius nosies ir ryklės karcinoma, nenustatytas.

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

Senyvi pacientai

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

Docetakselį derinant su kapecitabinu, 60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinę kapecitabino dozę mažinti ir vartoti 75% įprastos (žr. kapecitabino charakteristikų santrauką).

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas docetakseliui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Jei iki gydymo neutrofilų skaičius < 1500 ląstelių/mm³.
- Sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Gydant docetakselio deriniu su kitais vaistiniais preparatais, taikomos ir pastarųjų vartojimui nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant krūties vėžį arba nesmulkiaštelinį plaučių vėžį, skysčių susilaikymo dažnį ir sunkumą bei padidėjusio jautrumo reakcijų sunkumą gali sumažinti trijų parų premedikacija geriamaisiais kortikosteroidais, pvz., 16 mg deksametazono paros doze (t.y. po 8 mg 2 kartus per parą), kurių reikia pradėti gerti, jeigu nėra kontraindikacijų, likus parai iki docetakselio infuzijos. Gydant prostatos vėžį, premedikacijai reikia vartoti po 8 mg deksametazono, likus 12 valandų, 3 valandoms ir 1 valandai iki docetakselio infuzijos (žr. 4.2 skyrių).

Kraujo pokyčiai

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija yra neutropenija. Daugiausiai neutrofilų kiekis sumažėja praėjus vidutiniškai 7 paroms po vaistinio preparato infuzijos, tačiau jeigu iki tol buvo taikytas stiprus gydymas, šis intervalas gali būti trumpesnis. Visiems docetakseliu gydomiems pacientams reikia dažnai matuoti visų kraujo ląstelių kiekį. Kitą docetakselio dozę galima infuzuoti tik tada, kai neutrofilų skaičius tampa ≥ 1500 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių).

Jei gydymo docetakseliu metu pasireiškia sunki neutropenija (7 paras arba ilgiau neutrofilų skaičius išlieka < 500 ląstelių/mm³), tolesniems gydymo ciklams rekomenduojama mažinti dozę arba imtis tinkamų simptominių gydymo priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomiems pacientams, kuriems buvo taikytas profilaktinis gydymas G-CSF, febrilinės neutropenijos ir su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo mažesnis. Minėtu deriniu gydomiems pacientams reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF, kad sumažėtų komplikotos neutropenijos (febrilinės neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) rizika. TCF deriniu gydomus pacientus reikia atidžiai ir nuolat 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 pasireiškė rečiau. Kad sumažėtų komplikotos neutropenijos (febrilinės

neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar su neutropenija susijusios infekcijos) pavojus, pacientams, kurios gydamos 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).

Virškinimo trakto reakcijos

Atsargiai gydyti rekomenduojama pacientus, kuriems yra neutropenija, ypač atsižvelgiant į virškinimo trakto komplikacijų pasireiškimo riziką. Nors dauguma atvejų atsirado gydymo schemos, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra docetakselis, pirmojo ar antrojo ciklo metu, enterokolitas gali pasireikšti bet kuriuo metu ir gali sukelti mirtį jau pirmąją pasireiškimo dieną. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia ankstyvųjų virškinimo trakto sunkaus toksinio poveikio požymių (žr. 4.2 skyrių, 4.4 skyriaus poskyrį „Hematologinės reakcijos“ ir 4.8 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, ypač pirmos ir antros infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuzuoti, padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų, pvz., veido ir kaklo paraudimas ar lokalizuota odos reakcija, gydymo nutraukti nereikia. Tačiau pasireiškus sunkioms reakcijoms, pvz., sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba generalizuotas išbėrimas (eritema), docetakselio infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir pradėti pacientą tinkamai gydyti. Pacientus, kuriems pasireiškė sunki padidėjusio jautrumo reakcija, gydymo docitakseliu atnaujinti negalima. Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį, gali būti padidėjusio jautrumo reakcijos į docetakselį, įskaitant sunkesnę padidėjusio jautrumo reakciją, atsiradimo rizika. Pradedant gydymą docetakseliu, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Odos reakcijos

Buvo pastebėtos lokalizuotos galūnių odos (delnų ir padų) eritemos, susijusios su edema ir vėlesne deskvamacija, atvejų. Buvo pranešimų apie sunkius simptomus, pvz., išbėrimą, po kurio prasidėjo deskvamacija, dėl kurių gydymą docetakseliu reikėjo pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Gauta pranešimų apie su docetakselio vartojimu susijusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), pvz., Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP). Pacientus reikia informuoti, kokie yra sunkių odos sutrikimų požymiai ir simptomai, ir juos atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tokioms reakcijoms būdingų požymių ar simptomų, būtina apsvarstyti gydymo docetakseliu nutraukimą.

Skysčių susilaikymas

Pacientus, kuriems atsiranda sunkus skysčių susilaikymas (pvz., krūtinplėvės eksudacija, širdiplėvės eksudacija arba ascitas), reikia atidžiai ir nuolat 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.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vien 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomiems pacientams, kurių kraujo serume transaminazių (ALT ir/arba AST) kiekis yra daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau kaip 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą (angl. *ULN*), yra didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų, pvz., mirties nuo toksinio poveikio (įskaitant sepsį), virškinimo trakto hemoragijos, kuri gali būti mirtina, febrilinės neutropenijos, infekcijos, trombocitopenijos, stomatito ir astenijos, rizika. Dėl to pacientus, kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys (angl. *LFTs*) padidėję, rekomenduojama gydyti 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze ir prieš pradėdant gydyti bei prieš kiekvieną gydymo ciklą ištirti kepenų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių kraujo serume bilirubino kiekis didesnis už didžiausią leistiną ribą ir (arba) ALT ir AST kiekis daugiau kaip 3,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau, kaip 6 kartus didesnis už didžiausią leistiną ribą, dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybių. Tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Pacientai, kurių ALT ir (arba) AST kiekis buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir kartu šarminės fosfatazės kiekis daugiau negu 2,5 karto didesnis už didžiausią leistiną ribą ir bilirubino kiekis daugiau negu 1 kartą didesnis už didžiausią leistiną ribą, į pagrindžiamąjį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, nebuvo įtraukti. Tokiems pacientams dozės mažinimo rekomendacijų pateikti nėra galimybės, todėl tokių pacientų docetakseliu gydyti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie kitų būklių, išvardytų indikacijų skyriuje, gydymą docetakselio deriniu su kitais preparatais pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, duomenų nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos pažeidimas, gydymą docetakseliu duomenų nėra.

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

Kai kuriems pacientams, gydomiems docetakselio ir trastuzumabo deriniu, ypač po chemoterapijos, kurioje buvo vartojamas antraciklinas (doksorubicinas arba epirubicinas), pasireiškė širdies nepakankamumas. Jis gali būti vidutinio sunkumo arba sunkus, ar net susijęs su mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriuos numatoma gydyti docetakselio ir trastuzumabo deriniu, prieš pradėdant gydyti reikia ištirti širdies funkciją. Širdies funkciją reikia sekti ir gydymo metu (pvz., kas 3 mėn.), kad būtų galima nustatyti, ar jos funkcija nesutriko. Daugiau informacijos pateikta trastuzumabo charakteristikų santraukoje.

Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (kartais mirtiną), atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama širdies būklę ištirti prieš gydymo pradžią.

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).

Antrasis pirminis vėžys

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį. Antrasis pirminis vėžys (įskaitant ūminę mieloidinę leukemiją, mielodisplazinį sindromą ir ne Hodžkino limfomą) gali pasireikšti po gydymo, kurio metu vienas iš vartotų vaistinių preparatų buvo docetakselis, praėjus keliems mėnesiams ar metams. Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda antrojo pirminio vėžio (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Pranešta apie su docetakseliu susijusio naviko lizės sindromo atvejus po pirmojo arba antrojo ciklo (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems yra naviko lizės sindromo pasireiškimo rizika (pvz., jei yra inkstų funkcijos sutrikimas, hiperurikemija, didelis navikas, greitas progresavimas), būtina atidžiai stebėti. Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama koreguoti dehidrataciją ir didelį šlapimo rūgšties kiekį.

Kitoks poveikis

Vaisingos moterys privalo naudoti kontracepcijos priemones gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrai kontracepcijos priemones privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo (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 adjuvantinio krūties vėžio gydymo metu

Komplikuota neutropenija

Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (ilgalaikė neutropenija, febrilinė neutropenija ar infekcija), reikia taikyti profilaktinį gydymą G-CSF ir mažinti docetakselio dozę (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto reakcijos

Ankstyvas pilvo skausmas ir jautrumas, karščiavimas bei viduriavimas su neutropenija ar be jos, gali būti ankstyvieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui požymiai. Juos reikia nustatyti ir nedelsiant gydyti.

Stazinis širdies nepakankamumas (angl. CHF)

Gydymo ir laikotarpiu ir po jo reikia stebėti, ar pacientui neatsirado stazinio širdies nepakankamumo simptomų. Pastebėta, kad pacientams, sergančioms išplitusia į limfmazgius krūties karcinoma ir gydytoms docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (angl.TAC), stazinio širdies nepakankamumo rizika pirmaisiais metais po gydymo yra didesnė (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių (4+)

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių, be ligos reiškinių išgyvento laikotarpio (angl. *Disease-free survival, DFS*) ir bendrojo išgyvenamumo (angl. *Overall survival, OS*) pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas, todėl galutinė duomenų analizė šioms pacientėms TAC palankaus naudos ir rizikos santykio pilnutinai neparodė (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi pacientai

Atsargumo priemonės krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

Apie vyresnių negu 70 metų pacientų gydymą docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu duomenų nėra.

Atsargumo priemonės kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

Iš prostatos vėžio tyrime (TAX 327) dalyvavusių 333 pacientų 209 buvo 65 metų arba vyresni, 68 – vyresni negu 75 metų. Kas 3 savaitės infuzuojamu docetakseliu gydomiems 65 metų arba vyresniems

pacientams nagų pokyčių atsirado $\geq 10\%$ dažniau negu jaunesniems. Nuo gydymo priklausomo karščiavimo, viduriavimo, anoreksijos ir periferinės edemos dažnis 75 metų arba vyresniems pacientams buvo $\geq 10\%$ didesnis, negu jaunesniems kaip 65 metų.

Atsargumo priemonės hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui

Iš 545 pacientų, vartojusių docetakselį kas 3 savaites hormonams jautraus prostatos vėžio gydymo tyrimo (STAMPEDE) metu, 296 buvo 65 metų ar vyresni, o 48 pacientai – 75 metų ar vyresni. Docetokselio vartojusiųjų grupėje padidėjusio jautrumo reakcijos, neutropenija, anemija, skysčių susilaikymas, dusulys ir nagų pokyčiai dažniau atsirado ≥ 65 metų pacientams, palyginti su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Nė vienas toks dažnio padidėjimas nepasiekė 10 % skirtumo, lyginant su kontroline grupe. 75 metų ar vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, neutropenija, anemija, viduriavimas, dusulys ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija pasireiškė dažniau (ne mažiau kaip 10 % dažniau).

Atsargumo priemonės skrandžio adenokarcinomos gydymui

Iš skrandžio vėžio tyrime dalyvavusių 300 pacientų (221 jų dalyvavo III fazės tyrime, 79 – II fazės tyrime), gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, 74 buvo 65 metų arba vyresni, 4 – 75 metų arba vyresni. Senyviems pacientams sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis negu jaunesniems. 65 metų arba vyresniems pacientams visų laipsnių letargijos, stomatito bei su neutropenija susijusios infekcijos dažnis buvo $\geq 10\%$ didesnis negu jaunesniems. Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu (TCF) gydomus senyvus pacientus reikia atidžiai stebėti.

Pagalbinės medžiagos

Etanolis

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 395 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v. Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Toks kiekis gali būti kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu. Tai reikia turėti omenyje gydant nėščias ar žindamas moteris, vaikus bei didelės rizikos grupės pacientus, pvz., sergančius kepenų ligomis arba epilepsija.

Kadangi šis vaistinis preparatas dažniausiai yra lėtai sulašinamas per 1 valandą, alkoholio poveikis gali susilpnėti.

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Suaugusiųjų atvejų ataskaitos rodo, kad vartojant 35–40 mg/kg kumuliacinę paros dozę, pasireiškė hepatotoksinio poveikio požymiai (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas).

Naujagimiams > 80 mg/kg per parą polisorbato dozės sukėlė sunkų (mirtiną) hepatotoksinį poveikį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, gali keisti kitų vaistinių preparatų poveikį.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra, pavyzdžiui, propileno glikolio ar etanolio, gali lemti etanolio kaupimąsi organizme ir sukelti nepageidaujamus poveikius, ypač mažiems vaikams, turintiems lėtesnį ar pilnai nesusiformavusį metabolizmą.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad docetakselio metabolizmą gali keisti kartu vartojami preparatai, kurie indukuoja arba slopina citochromo P 450 3A fermentą arba kuriuos šis fermentas metabolizuoja (galimas konkurencinis šio fermento slopinimas), pvz., ciklosporinas, ketokonazolas ir eritromicinas. Minėtais vaistiniais preparatais kartu su docetakseliu reikia gydyti atsargiai, kadangi gali pasireikšti reikšminga sąveika.

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 inhibitorias 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 metastazavusiu 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 (> 95%) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Nors oficialių docetakselio sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais tyrimų *in vivo* neatlikta, tačiau tyrimų *in vitro* metu vaistiniai preparatai, kurie stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų (pvz., eritromicinas, difenhidraminas, propranololis, propafenonas, fenitoinas, salicilatai, sulfametoksazolas bei natrio valproatas), įtakos docetakselio prisijungimui prie baltymų nedarė. Deksametazonas docetakselio prisijungimui prie baltymų poveikio nedarė. Docetakselis įtakos digitoksino prisijungimui prie baltymų nedarė.

Kartu vartojami docetakselis, doksirubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeitė. Riboti vieno nekontroliuojamo tyrimo duomenys rodo, kad docetakselis gali sąveikauti su karboplatina. Kartu su docetakseliu vartojamos karboplatinės klirensas buvo 50% didesnis už klirensą, kuris buvo nustatytas, vartojant vien tik karboplatinę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingas moteris ir vyras, vartojančius docetakselį, reikia įspėti, kad nepastotų ir neapvaisintų, o jeigu taip atsitiktų, nedelsdami praneštų gydančiam gydytojui.

Dėl genotoksinio docetakselio poveikio rizikos (žr. 5.3 skyrių) vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo docetakseliu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Vyrų veiksmingą kontracepcijos metodą privalo naudoti gydymo docetakseliu metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo.

Nėštumas

Informacijos apie docetakselio vartojimą nėštumo metu nėra. Nustatyta, kad docetakselis yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas triušiams ir žiurkėms. Nėščios moters vartojamas docetakselis (kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai) gali pakenkti vaisiui, todėl nėštumo metu docetakselio vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Docetakselis yra lipofilinė medžiaga, tačiau nežinoma, ar jo išsiskiria su motinos pienu. Dėl nepageidaujamų reakcijų galimybės pasireiškimo krūtimi maitinamam kūdikiui gydymo docetakseliu metu žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Todėl vyrai, kurie bus gydomi docetakseliu, turi kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, ir nepageidaujamas vaistinio preparato poveikis gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Dėl to pacientai turi būti įspėti apie alkoholio kiekio ir nepageidaujamo vaistinio preparato poveikio įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus bei jiems reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei gydymo metu pasireiškia toks nepageidaujamas poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo suvestinė visų išvardytų indikacijų atveju

Nepageidaujamos reakcijos, kurios, manoma, arba tikriausiai susijusios su docetakseliu, buvo pastebėtos toliau išvardytais atvejais.

- Taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze atitinkamai 1312 ir 121 pacientui.
- Docetakselio ir doksorubicino deriniu gydant 258 pacientus.
- Docetakselio ir cisplatinos deriniu gydant 406 pacientus.
- Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydant 92 pacientus.
- Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydant 255 pacientus.
- Docetakselio ir prednizono arba prednizolono deriniu gydant 332 pacientus (TAX327) (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- Docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu gydant 1276 pacientus (744 ir 532 atitinkamai TAX 316 ir GEICAM 9805). Nustatyti su gydymu susiję klinikai svarbūs nepageidaujami reiškiniai.
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant skrandžio adenokarcinomą 300 pacientų (221 pacientui III fazės tyrimų metu ir 79 pacientams II fazės tyrimų metu) nustatyti su gydymu susiję klinikai svarbūs nepageidaujami reiškiniai
- Docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu gydant 174 bei 251 pacientą, sergantį galvos ir kaklo vėžiu (su gydymu susiję kliniškai svarbūs nepageidaujami reiškiniai išvardyti toliau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Nepageidaujamos reakcijos apibūdinamos Nacionalinio Vėžio Instituto (NVI) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (3-ojo laipsnio – L3, 3-4 laipsnio – L3/4, 4-ojo laipsnio – L4) ir COSTART bei MeDRA terminais. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažniausios reakcijos, pastebėtos taikant monoterapiją docetakseliu, yra neutropenija (ji buvo laikina, nekumuliacinė, didžiausia neutrofilų skaičiaus sumažėjimo laikotarpio mediana buvo 7 paros po infuzijos, sunkios neutropenijos trukmės mediana [neutrofilų skaičius < 500 ląstelių mm³] – 7 paros), anemija, alopecija, pykinimas, vėmimas, stomatitas, viduriavimas ir astenija. Derinant su kitais hemoterapiniais preparatais, docetakselio nepageidaujami reiškiniai gali būti sunkesni.

Gydymo docetakselio ir trastuzumabo deriniu metu pasireiškė visų laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis buvo $\geq 10\%$. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams, palyginti su gydomais vien docetakseliu, padidėjo sunkaus nepageidaujamo poveikio (angl. SAEs) dažnis (atitinkamai 40% ir 31%) ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamo poveikio dažnis (atitinkamai 34% ir 23%).

Dažniausias ($\geq 5\%$) nuo gydymo priklausomas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs III fazės tyrimų metu docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomoms krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, nurodytas kapecitabino charakteristikų santraukoje.

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 6 gydymo ciklą docetakseliu kartu su ADT ir prednizonu ar prednizolonu (STAMPEDE tyrimas) metu ir pasireiškę ne mažiau kaip 2 % dažniau gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su kontroline grupe, pateikti naudojant CTCAE sunkumo klasifikacijos skalę.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gydymo docetakseliu metu pasireiškia dažnai, išvardytos toliau.

Imuninės sistemos sutrikimai

Padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai pasireiškė per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios ir dažniausiai būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausi simptomai buvo veido ir kaklo paraudimas, su niežuliu susijęs arba nesusijęs išbėrimas, krūtinės spaudimas, nugaros skausmas, dispnėja ir medikamentinis karščiavimas arba šalčio krėtimas. Sunkios reakcijos pasireiškė hipotenzija ir (arba) bronchų spazmu arba generalizuotu išbėrimu (eritema) (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Pasireiškus sunkiam toksiniam poveikiui periferinei nervų sistemai, reikia mažinti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Lengvo arba vidutinio sunkumo sensorinių nervų pažeidimo požymiai yra parestezija, disestezija arba skausmas, įskaitant deginantį. Motorinių nervų pažeidimui daugiausiai būdingas silpnumas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo pastebėtos laikinos odos reakcijos, kurios paprastai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Jos pasireiškė išbėrimu, įskaitant lokalizuotą išbėrimą, daugiausiai ne tik plaštakų ir pėdų (įskaitant sunkų plaštakų ir pėdų sindromą), bet ir rankų, veido ar krūtinės, kuris dažnai buvo susijęs su niežuliu. Išbėrimas paprastai atsiranda per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau būna sunkūs simptomai, pvz., išbėrimas, po kurio prasideda deskvamacija, dėl kurios retais atvejais gydymą docetakseliu reikia pertraukti arba nutraukti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkus nagų pažeidimas pasireiškė hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmu ir onicholize.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Infuzijos vietos reakcijos, t.y. odos hiperpigmentacija, uždegimas, paraudimas ar sausmė, flebitas, ekstravazacija ir venos patinimas, paprastai būdavo lengvos. Buvo skysčių susilaikymo, įskaitant periferinę edemą, rečiau - pleuros efuziją, perikardo efuziją, ascitą ir svorio didėjimo atvejų. Periferinė edema paprastai prasideda nuo kojų ir gali tapti generalizuota, susijusi su kūno svorio padidėjimu 3 kg arba daugiau. Atsižvelgiant į dažnį ir sunkumą, skysčių kaupimasis yra kumuliacinis (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją, kurie buvo mirtini (1,7%))	Infekcija, susijusi su 4 laipsnio neutropenija (3/4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%); anemija (3/4 laipsnio –	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	8,9%)		
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 4,1%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 4%); disgeuzija (sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija; hipertenzija; hemoragija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja (sunki – 2,7%)		
Virškinimo sistemos 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 (stiprus – 1%); virškinimo trakto hemoragija (sunki – 0,3%)	Ezofagitas (sunkus – 0,4%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; odos reakcija (3/4 laipsnio – 5,9%); nagų pažeidimas (sunkus – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčio susilaikymas (sunkus – 6,5%); astenija (sunki – 11,2%); Skausmas	Infuzijos vietos reakcija; neširdinis krūtinės skausmas (stiprus – 0,4%)	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 5%) 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (< 4%) 3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
		(< 3%) 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (< 2%)	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukkelto gydant krūties vėžį vien DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo, susijusio su 3/4 laipsnio trombocitopenija, epizodai.

Nervų sistemos sutrikimai

Pastebėta, kad 35,3% pacientų, gydomų 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, pasireiškė neurotoksinis poveikis, kuris per 3 mėn. išnyko savaime.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti. Buvo vienas alopecijos, kuri tyrimo pabaigoje išliko, atvejais. 73% odos reakcijų išnyko per 21 parą.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Mediana bendros dozės, dėl kurios gydymą reikėjo nutraukti, buvo didesnė negu 1000 mg/m² kūno paviršiaus, mediana laiko, per kurį išnyko skysčių sankaupa – 16,4 savaitės (svyravimo ribos – 0 - 42 savaitės). Vidutinio sunkumo arba sunkaus skysčio susilaikymo pradžia pacientams, kuriems buvo taikyta premedikacija yra uždelsta (bendros dozės mediana – 818,9 mg/m² kūno paviršiaus), palyginti su pacientais, kuriems premedikacija nebuvo taikyta (bendros dozės mediana 489,7 mg/m² kūno paviršiaus), tačiau tai pastebėta tik kai kuriems pacientams ankstyvųjų gydymo ciklų metu.

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį vien DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 54,2%); anemija (3/4 laipsnio – 10,8%) trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7%)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2,5%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 3,3%); stomatitas (3/4 laipsnio – 1,7%); vėmimas (3/4 laipsnio – 0,8%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	Vidurių užkietėjimas

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; Odos reakcija (3/4 laipsnio – 0,8%)	Nagų pažeidimas (sunkus – 0,8%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,8%); Skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 2%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir doksorubicinu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 7,8%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 – laipsnio 91,7%); anemija (3/4 laipsnio – 9,4%); febrilinė neutropenija; trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8 %)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 1,2%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas; Aritmija (nesunki)	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 5%); stomatitas (3/4 laipsnio – 7,8%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 6,2%); vėmimas (3/4 laipsnio – 5%); vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimas		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	(sunkus – 0,4%); odos reakcija (nesunki)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1%); skysčio susilaikymas (sunkus – 1,2%); Skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (< 2,5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (< 2,5%)	3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (< 1%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (< 1%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir cisplatina

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 51,5%); anemija (3/4 laipsnio – 6,9%); trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5 %)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio- 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 9,6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 7,6%); viduriavimas (3/4	Vidurių užkietėjimas	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	laipsnio – 6,4%); stomatitas (3/4 laipsnio – 2%)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; nagų pažeidimas (sunkus – 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%); Skysčio susilaikymas (sunkus – 0,7%); Karščiavimas (3/4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3/4 laipsnio bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (2,1%); 3/4 laipsnio ALT kiekio padidėjimas (1,3%)	3/4 laipsnio AST kiekio padidėjimas (0,5%); 3/4 laipsnio šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas (0,3%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3/4 laipsnio – 32%); febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją, susijusią su karščiavimu ir gydymu antibiotikais) arba neutropeninis sepsis;	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; dizgeuzija; hipestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Edema dėl limfos stazės	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dispnėja; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas;	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	vėmimas; vidurių užkietėjimas; Stomatitas; dispepsija; pilvo skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija; eritema; išbėrimas; nagų pažeidimai	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija; artralgija; galūnių skausmas; kaulų skausmas; nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija; periferinė edema; pireksija; nuovargis; gleivinės uždegimas; skausmas; liga, panaši į gripą; krūtinės skausmas; šalčio krėtimas	Letargija
Tyrimai	Kūno svorio padidėjimas	

Atrinkto nepageidaujamo poveikio, sukulto gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 100 mg/m² kūno paviršiaus doze ir trastuzumabu, 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 dažnas poveikis. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams hematologinio toksiskumo dažnis buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (pagal NVI– BTK kriterijus) 3/4 laipsnio neutropenija pasireiškė atitinkamai 32% ir 22%). Įsidėmėtina, kad tai tikriausiai nepakankamas įvertinimas, kadangi taikant monoterapiją 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, neutropenija pasireiškė 97% pacientų, 76% ji buvo 4-ojo laipsnio, atsižvelgiant į mažiausią neutrofilų kiekį. Docetakselio ir trastuzumabo deriniu gydomiems pacientams febrilinės neutropenijos ar neutropeninio sepsio dažnis taip pat buvo didesnis, negu gydomiems vien docetakseliu (atitinkamai 23% ir 17%).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant krūties vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir kapecitabinu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	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	Dizgeuzija (3/4 laipsnio – < 1%); parestezija (3/4 laipsnio–< 1%)	Galvos svaigimas; galvos skausmas (3/4 laipsnio – < 1%); periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo padidėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės	Ryklės ir gerklų skausmas (3/4	Dispėja (3/4 laipsnio – 1%);

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	laipsnio – 2%)	kosulys (3/4 laipsnio – < 1%); epistaksė (3/4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3/4 laipsnio – 18%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 14%); pykinimas (3/4 laipsnio – 6%); vėmimas (3/4 laipsnio – 4%); vidurių užkietėjimas (3/4 laipsnio – 1%); pilvo skausmas (3/4 laipsnio – 2%); dispepsija	Viršutinės pilvo dalies skausmas; burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Plaštakų 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/silpnumas (3/4 laipsnio – 5%); periferinė edema (3/4 laipsnio – 1%)	Letargija; skausmas
Tyrimai		Kūno svorio sumažėjimas; 3/4 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas (9%)

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant metastazavusį kastracijai atsparų prostatos vėžį DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze ir prednizonu arba prednizolonu

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (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		Jautrumo padidėjimas (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 padidėjimas (3/4

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
		laipsnio – 0,6%)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3/4 laipsnio – 0,3%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3/4 laipsnio – 0%) Dispėja (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/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%); skysčio susilaikymas (sunkus – 0,6%)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant DOCETAXEL KABI 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT didelės rizikos lokaliai progresavusio ar metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio gydymui (STAMPEDE tyrimas), sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 12 %) Anemija Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio – 15 %)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1 %)
Endokrininiai sutrikimai		Cukrinis diabetas (3-4 laipsnio – 1%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija
Psichikos sutrikimai	Nemiga (3 laipsnio – 1 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (≥ 3 laipsnio – 2 %)a Galvos skausmas	Svaigulys
Akių sutrikimai		Matomo vaizdo neryškumas
Širdies sutrikimai		Hipotenzija (3 laipsnio – 0 %)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (3 laipsnio – 1 %) Kosulys (3 laipsnio – 0 %) Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3 laipsnio – 1 %)	Faringitas (3 laipsnio – 0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3 laipsnio – 3 %) Stomatitas (3 laipsnio – 0 %) Vidurių užkietėjimas (3 laipsnio – 0 %) Pykinimas (3 laipsnio – 1 %) Dispepsija Pilvo skausmas (3 laipsnio – 0 %) Dujų kaupimasis žarnyne	Vėmimas (3 laipsnio – 1 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3 laipsnio – 3 %) ^a Nagų pažeidimai (3 laipsnio – 1 %)	Išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 2 %) Į gripą panašūs simptomai (3 laipsnio – 0 %) Asthenija (3 laipsnio – 0 %) Skysčių susilaikymas	Karščiavimas (3 laipsnio – 1 %) Burnos kandidamikoze Hipokalcemija (3 laipsnio – 0 %) Hipofosfatemija (3-4 laipsnio – 1 %) Hipokalemija (3 laipsnio – 0 %)

^a GETUG AFU15 tyrimo duomenys

Lentelėje pateiktos pacienčių, sergančių į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, gydomų 75 mg/m² kūno paviršiaus DOCETAXEL KABI doze kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu, nepageidaujamos reakcijos ir bendri adjuvantinio gydymo duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
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 – NA)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 1,5%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3/4 laipsnio – 0,6%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – <0,1%)	Periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0%)	Sinkopė (3/4 laipsnio – 0%); neurotoksinis poveikis (3/4 laipsnio – 0%); mieguistumas (3/4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3/4-	Ašarojimo sutrikimas	

	< 0,1%)	(3/4 laipsnio – 0,1%)	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 0,2%)	
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujagyslių išsiplėtimas (3/4 laipsnio – 0,5%)	Hipotenzija (3/4 laipsnio – 0%); flebitas (3/4 laipsnio – 0%)	Edema dėl limfos stazės (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	Amenoreja (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN))		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3/4 laipsnio – 10,0%); karščiavimas (3/4 laipsnio – duomenys neaktualūs (DN)); periferinė edema (3/4 laipsnio – 0,2%)		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%); kūno svorio sumažėjimas (3/4 laipsnio – 0,2%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu bei gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su doksorubicinu ir cuklofosfamidu, aprašymas

Nervų sistemos sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 84 pacientams (11,3%) TAC grupėje ir 15 pacienčių (2%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 10 pacienčių (1,3%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,3%) FAC grupėje. Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 10 pacienčių (1,9%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) periferinė sensorinė neuropatija išliko 3 pacientams (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Širdies sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad 26 pacientams (3,5%) TAC grupėje ir 17 pacientų (2,3%) FAC grupėje pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Visiems abiejų grupių pacientams, išskyrus vieną pacientą, stazinis širdies nepakankamumas pasireiškė praėjus daugiau, kaip 30 parų po gydymo. TAC ir FAC grupėse dėl stazinio širdies nepakankamumo mirė, atitinkamai, 2 ir 4 pacientai. Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientams (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientams (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) stazinio širdies nepakankamumo atvejų TAC grupėje nebuvo ir viena TAC grupės pacientė mirė nuo dilatacinės kardiomiopatijos, o FAC grupėje stazinis širdies nepakankamumas išliko 1 pacientei (0,2%).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Tyrimo TAX 316 metu nustatyta, kad per stebėjimo laikotarpį 687 pacientams iš 744 (92,3%), gydytiems TAC ir 645 pacientams iš 736 (87,6%), gydytiems FAC, chemoterapijos pabaigoje alopecija išliko.

Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) alopecija išliko 29 pacientams TAC grupėje (3,9 %) ir 16 pacientų FAC grupėje (2,2 %).

Tyrimo GEICAM 9805 metu alopecija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 49 pacientams (9,2%) TAC grupėje ir 35 pacientams (6,7%) FAC grupėje. Alopecija, susijusi su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu ir prasidėjusi ar pasunkėjusi stebėjimo laikotarpiu, pasireiškė 42 pacientams (7,9%) TAC grupėje ir 30 pacienčių (5,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) alopecija išliko 3 pacientams (0,6%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 202 pacientams iš 774 (27,2%) TAC grupėje ir 125 pacientams iš 736 (17,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) amenorėja išliko 121 pacientei iš 774 (16,3%) TAC grupėje ir 86 pacientams (11,7%) FAC grupėje. Tyrimo GEICAM 9805 metu amenorėja prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 18 pacienčių (3,4%) TAC grupėje ir 5 pacientams (1,0%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) amenorėja išliko 7 pacientams (1,3%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 119 pacienčių iš 774 (16,0%) TAC grupėje ir 23 pacientams iš 736 (3,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) periferinė edema išliko 19 pacienčių (2,6%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,5%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 11 pacienčių iš 774 (1,5%) TAC grupėje ir 1 pacientei iš 736 (0,1%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) limfedema išliko 6 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,1%) FAC grupėje.

Tyrimo TAX316 metu astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį po chemoterapijos pabaigos 236 pacientams iš 774 (31,7%) TAC grupėje ir 180 pacienčių iš 736 (24,5%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (tikroji stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai) astenija išliko 29 pacientams (3,9%) TAC grupėje ir 16 pacienčių (2,2%) FAC grupėje.

Tyrimo GEICAM 9805 metu periferinė edema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje (stebėjimo laiko mediana buvo 10 metų ir 5 mėnesiai) TAC grupėje periferinės edemos atvejų nebuvo, o FAC grupėje ji išliko 1 pacientei (0,2%).

Limfedema prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 5 pacientams (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientams (0,8%) TAC grupėje ir 1 pacientei (0,2%) FAC grupėje.

Astenija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpį 12 pacientų (2,3%) TAC grupėje ir 4 pacientams (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientams (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientams (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija/Mielodisplazinis sindromas

Po tyrimo TAX316 10 metų stebėjimo laikotarpio, ūminė leukemija pasireiškė 3 iš 744 pacientų (0,4%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacientų (0,1%) FAC grupėje. Viena TAC grupės pacientė (0,1%) ir 1 FAC grupės pacientė (0,1%) mirė nuo ūminės mieloleukemijos stebėjimo laikotarpiu (stebėjimo laiko mediana buvo 8 metai). Mielodisplazinis sindromas buvo nustatytas 2 iš 744 pacientų (0,3%) TAC grupėje ir 1 iš 736 pacientų (0,1%) FAC grupėje.

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

Neutropenijos 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.

Pacientų, gydomų TAC ir pirminei profilaktikai vartojusių arba nevartojusių G-KSF, pasireiškusių neutropenijos komplikacijos (GEICAM 9805)

	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai nevartojo G-CSF (n=111) n (%)	Pacientai, kurie pirminei profilaktikai vartojo G-CSF (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)
Neutropenijos sukelta infekcija (3/4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

Lentelėje pateikti skrandžio adenokarcinomos gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su su cisplatina ir 5-fluorouracilu, nepageidaujamo poveikio duomenys

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Su neutropenija susijusi infekcija; infekcinė liga (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 –	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	8,8%); febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Jautrumo padidėjimas (3/4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2,3%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas (3/4 laipsnio – 0%)
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 1%)
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%); virškinimo trakto skausmas (3/4 laipsnio – 1%); ezofagitas/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 0,7%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%)	Išbėrimas, niežulys (3/4 laipsnio – 0,7%); nagų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,7%); odos eksfoliacija (3/4 laipsnio – 0%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 19%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 2,3%); skysčio susilaikymas (sunkus/gyvybei pavojingas – 1%)	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių pacientams sergantiems skrandžio adenokarcinoma ir gydomų DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nepaisant G-KSF vartojimo, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 17,2% ir 13,5% gydomų pacientų. Antrinė profilaktika G-KSF taikyta 19,3% pacientų (10,7% ciklų). Iš pacientų, kuriems buvo taikomas profilaktinis gydymas G-KSF, febrilinė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcinė liga pasireiškė atitinkamai 12,1% ir 3,4%, iš pacientų, kuriems toks gydymas nebuvo taikytas – atitinkamai 15,6% ir 12,9% (žr. 4.2 skyrių).

Lentelėje pateikti galvos ir kaklo vėžio gydymo DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus doze kartu su cisplatina bei 5- fluorouracilu nepageidaujamo poveikio duomenys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinė liga (3/4 laipsnio – 6,3%); su neutropenija susijusi infekcija		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio 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		Jautrumo padidėjimas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija; periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas; konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos sutrikimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3/4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3/4 laipsnio – 0,6%)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų pažeidimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3/4 laipsnio – 0,6%); stomatitas (3/4 laipsnio – 4%); viduriavimas (3/4 laipsnio – 2,9%) vėmimas (3/4 laipsnio – 0,6%)	Vidurių užkietėjimas; ezofagitas/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 0,6%); pilvo skausmas; dispepsija; virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,6%);	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (L 3/4 – 10,9%)	Niežtintis išbėrimas; odos sausmė; odos eksfoliacija (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3/4 laipsnio – 0,6%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos	Letargija (3/4 laipsnio – 3,4%); karščiavimas (3/4		

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
pažeidimai	laipsnio – 0,6%); skysčio susilaikymas; edema		
Tyrimai		Kūno svorio padidėjimas	

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 324)

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3/4 laipsnio – 3,6%)	Su neutropenija susijusi infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio 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%); febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Jautrumo padidėjimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3/4 laipsnio – 12%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija/parosmija (3/4 laipsnio – 0,4%); periferinė sensorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3/4 laipsnio – 2%); periferinė motorinė neuropatija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo padidėjimas	Konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos sutrikimas (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3/4 laipsnio – 2%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimas
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/disfagija/odinofagija (3/4 laipsnio – 12%); vidurių užkietėjimas (3/4	Dispepsija (3/4 laipsnio – 0,8%); virškinimo trakto skausmas (3/4 laipsnio – 1,2%); virškinimo trakto hemoragija (3/4 laipsnio – 0,4%)	

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	laipsnio – 0,4%)		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3/4 laipsnio – 4%); niežtintis išbėrimas	Odos sausmė; odos deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3/4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3/4 laipsnio – 4%); karščiavimas (3/4 laipsnio – 3,6%); skysčio susilaikymas (3/4 laipsnio – 1,2%); edema (3/4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Kūno svorio sumažėjimas		Kūno svorio padidėjimas

Poveikis, nustatytas medikamentu gydant po to, kai jis pateko į rinką

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (įskaitant cistas ir polipus)

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio (dažnis nežinomas), įskaitant ne Hodžkino limfomą, atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokį vėžio gydymą, kuris gali sukelti antrą pirminį vėžį. Pagrindinių krūties vėžio gydymo TAC schema klinikinių tyrimų metu pranešta apie ūminę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą (dažnis nežinomas).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Pastebėti kaulų čiulpų funkcijos slopinimo ir kitokių nepageidaujamų kraujo reakcijų atvejai. Buvo diseminuoto intravaskulinio krešėjimo (angl. DIC), dažnai susijusio su sepsiu ar įvairių organų funkcijos nepakankamumu, atvejų.

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo keli atvejai anafilaksinio šoko, kartais net mirtino. Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą (dažnis nežinomas) docetakseliu gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireikusi padidėjusio jautrumo reakcija į paklitakselį.

Nervų sistemos sutrikimai

Gydymo docetakseliu metu retais atvejais atsirado traukulių arba ištiko laikinas sąmonės praradimas. Tokių reakcijų kartais kildavo docetakselio infuzijos metu.

Akių sutrikimai

Buvo paskelbta apie retus laikinus regos sutrikimus (blykčiojimą, šviesos žybčiojimą, skotomą), paprastai pasireiškusius vaistinio preparato infuzijos metu ir susijusius su padidėjusio jautrumo reakcija. Infuziją nutraukus, toks poveikis išnykdavo. Retais atvejais pasireiškė ašarojimas, susijęs arba nesusijęs su konjunktyvitu, bei ašarų lataų obstrukcija, lėmusi gausų ašarojimą. Gauta pranešimų apie cistinės geltonosios dėmės edemos (GDE) atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Pranešta apie retais atvejais pasireiškusi toksinį poveikį ausims, klausos sutrikimą ir (arba) apkurimą.

Širdies sutrikimai

Pranešta apie retus miokardo infarkto atvejus. Gauta pranešimų apie skilvelių aritmijos, įskaitant skilvelių tachikardiją (dažnis nežinomas), kuri kai kuriais atvejais buvo mirtina, atvejus pacientams, gydytiems docetakseliu, kai kartu buvo vartojama doksorubicino, 5-fluorouracilo ir (arba) ciklofosfamido.

Kraujagyslių sutrikimai

Yra pranešimų apie retus venų tromboembolijos atvejus.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio 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 enterokolitas, įskaitant kolitą, išeminį kolitą ir neutropeninį enterokolitą, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas).

Retais atvejais pasireiškė dehidratacija dėl poveikio virškinimo traktui, įskaitant enterokolitą ir virškinimo trakto perforaciją.

Retais atvejais stebėtas žarnų nepraeinamumas ar obstrukcija.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai retais atvejais pasireiškė hepatitas, kuris kartais buvo mirtinas, daugiausiai pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi dar prieš pradedant gydyti.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams pasireiškė raudonosios odos vilkligės, pūslinio išbėrimo, pvz., daugiaformės eritemos, ir sunkių odos nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), atvejų. Buvo į sklerodermiją panašių pokyčių, prieš kuriuos paprastai pasireiškė periferinė edema dėl limfos stazės. Gauta pranešimų apie negrįžtamos alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Paskelbta apie inkstų nepakankamumo ir pažeidimo atvejus. Apie 20% iš jų negrėsė ūminio inkstų nepakankamumo rizika, pvz., kaip kad kartu vartojant nefrotoksinių vaistinių preparatų ar sergant virškinimo trakto sutrikimu.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

Buvo stebėtas injekcijos vietos reakcijos atsinaujinimas (odos reakcijos pasikartojimas ankstesnės ekstravazacijos vietoje po docetakselio suleidimo kitoje vietoje) ankstesnės ekstravazacijos vietoje (dažnis nežinomas).

Skysčių susilaikymas nebuvo susijęs su ūmine oligurija ar hipotenzija. Buvo retų dehidracijos ir plaučių edemos atvejų.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Gauta pranešimų apie elektrolitų pusiausvyros sutrikimo atvejus. Gauta pranešimų apie hiponatremijos atvejus, kurie dažniausiai pasireiškė kartu su dehidratacija, vėmimu ir pneumonija. Buvo hipokalemijos, hipomagnezemijos ir hipokalcemijos atvejų, paprastai susijusių su virškinimo trakto sutrikimais, ypač viduriavimu. Pranešta apie naviko lizės sindromo, kuris gali būti mirtinas, atvejus (dažnis nežinomas).

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Pranešta apie vartojant docetakselio pasireiškusio miozito atvejus (dažnis nežinomas).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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 kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešta apie kelis perdozavimo atvejus. Docetakselio priešnuodis nežinomas. Preparato perdozavus, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje, atidžiai ir nuolat stebint gyvybines funkcijas. Perdozavimo atveju tikėtinas nepageidaujamų reiškinių sustiprėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos – kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Nustačius perdozavimą, pacientą reikia nedelsiant pradėti taikyti gydyti G-KSF, prireikus – ir simptominio gydymo priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs preparatai, taksanai, ATC kodas – L01CD 02

Veikimo mechanizmas

Docetakselis yra antinavikinis vaistinis preparatas, kuris skatina tubulino jungimąsi į stabilius mikrovamzdelius ir slopina jų iširimą. Dėl tokio poveikio gerokai sumažėja laisvo tubulino kiekis. Įtakos protofilamentų skaičiui docetakselio prisijungimas prie mikrovamzdelių nedaro.

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

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų *in vitro* metu docetakselis darė citotoksinį poveikį įvairioms graužikų ir žmonių navikinių ląstelių linijoms ir ką tik pašalintoms žmogaus navikų ląstelėms klonogeninių tyrimų metu. Ląstelėse atsiranda didelė docetakselio koncentracija ir jose šis vaistinis preparatas išlieka ilgai. Be to, nustatyta, kad docetakselis veikia kai kurias (bet ne visas) ląstelių linijas, kuriose labai stipriai išreikšta glikoproteino P ekspresija (ją koduoja naviko atsparumą daugeliui vaistinių preparatų lemiantis genas). *In vivo* docetakselio poveikis nepriklauso nuo jo vartojimo tvarkos ir jam būdingas platus tyrimais nustatyto antinavikinio aktyvumo spektras prieš progresavusius graužikų navikus ir persodintus žmogaus navikus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

Adjuvantinė terapija DOCETAXEL KABI kartu su doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgius apėmęs krūties vėžys (TAX 316)

Docetakselio vartojimą adjuvantinei 18 – 70 metų pacienčių, sergančių operuotinu limfmazgius apėmusiu krūties vėžiu, kurių būklė pagal *Karnofsky* skalę (KPS) $\geq 80\%$, terapijai paremia daugiacentriai atviru būdu atlikti atsitiktinių imčių tyrimai. Suskirstytos pagal apimtų limfmazgių skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti arba 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, į veną infuzuojama per valandą po 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido dozių (TAC grupė), arba 50 mg/m² kūno paviršiaus doksorubicino doze, po kurios infuzuojama 500 mg/m² kūno paviršiaus fluorouracilo doze ir 500 mg/m² kūno paviršiaus ciklofosfamido doze (FAC grupė). Abu dozavimo būdai buvo taikomi kas 3 savaitės šešis ciklus. Docetakselio dozė buvo infuzuojama į veną per valandą, kitų vaistinių preparatų dozė buvo švirkščijama iš karto (angl. *bolus*) į veną pirmą gydymo ciklo parą. Pacientams, kuriems pasireiškė komplikuota neutropenija (febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija) buvo taikoma antrinė profilaktika G-CSF. TAC grupės pacientams nuo

penktos kiekvieno gydymo ciklo paros buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotiku, t. y. jie 10 parų iš eilės gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamą kitą antibiotiką). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurių krūties vėžyje buvo estrogenų ir (arba) progesterono receptorių, 5 metus iš eilės vartojo po 20 mg tamoksifeno per parą. Adjuvantinė radioterapija buvo skiriama laikantis gydymo įstaigoje galiojančių nurodymų ir buvo taikyta 69% pacientų iš TAC grupės ir 72% iš FAC grupės. Buvo atlikti du tarpiniai ir vienas galutinis tyrimas.

Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 išgyvenamumo be ligos reiškinių (angl. *DFS*) 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 ligos reiškinių arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis (angl. *DFS*), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (angl. *OS*).

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 96 mėn., atlikta galutinė analizė. Nustatyta, kad TAC grupės pacientų išgyvenamumo be ligos reiškinių trukmė buvo reikšmingai ilgesnė negu FAC grupės. Dešimtaisiais metais ligos recidyvų dažnis TAC grupės pacientams buvo mažesnis negu FAC grupės (atitinkamai 39% ir 45%), t. y. absoliuti rizika sumažėjo 6% ($p = 0,003$). Bendras TAC grupės pacientų išgyvenamumas dešimtaisiais metais taip pat buvo reikšmingai didesnis negu FAC grupės (atitinkamai 76% ir 69%), t. y. absoliuti mirties rizika sumažėjo 7% ($p = 0,002$).

Kadangi pacienčių, kurioms buvo metastazės į limfmazgius (4+), santykis DFS ir OS buvo statistiškai nereikšmingas, todėl naudos ir rizikos santykis TAC grupės pacientėms galutinėje analizėje nepateiktas.

Apskritai, tyrimo rezultatai rodo teigiamą naudos ir rizikos santykį TAC lyginant su FAC grupių gydymo rezultatais.

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

Pacienčių poaibiai	Pacienčių skaičius	Išgyvenamumas be ligos reiškinių			Bendras išgyvenamumas		
		Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=	Rizikos santykis (RS)*	95% PI	p=
Apimtų 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	0,67–1,112	0,2746

* Mažesnis už vienetą RS rodo, kad gydymas TAC, palyginti su gydymu FAC, yra susijęs su ilgesne išgyvenamumo trukme tiek be ligos reiškinių, tiek bendru išgyvenamumu.

Pacientės, kurioms yra operuotinas limfmazgių neapėmęs krūties vėžys ir kurioms reikia taikyti chemoterapiją (GEICAM 9805)

Atviru būdu atlikto daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu adjuvantinei terapijai buvo vartojama DOCETAXEL KABI pacientėms, sergančioms operuotinu limfmazgių neapėmusiu krūties vėžiu, tinkamų spindulinei terapijai. Atsitiktinių imčių metodika buvo taikyta 1060 pacienčių, kurioms DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota po valandos po doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² (TAC grupės 539 pacientai) kūno paviršiaus dozės pavartojimo, arba doksorubicino 50 mg/m² kūno paviršiaus dozės, pavartotos po fluorouracilo 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės ir ciklofosfamido 500 mg/m² kūno paviršiaus dozės (521 pacientė FAC grupėje), kaip adjuvantinis gydymas operuotino į limfmazgius nemetastazavusio

krūties vėžio didelės atkričio rizikos pagal 1998 St.Gallen kriterijus: (auglio dydis > 2 cm ir (arba) negatyvus ER ir PR ir (arba) didelis histologinis/branduolių laipsnis (2 -3 laipsnis) ir (arba) jaunesnis, kaip 35 metai, pacientėms.

Abu gydymo būdai buvo taikomi vieną kartą per 3 savaites 6 ciklų laikotarpiu. DOCETAXEL KABI infuzijos trukmė – 1 valanda, visi kiti vaistiniai preparatai vartojami į veną pirmą parą kas tris savaites. Atsitiktiniu būdu atrinkus 230 pacienčių, TAC grupės pacientėms buvo atlikta pirminė profilaktika G-CFS. Pacientėms, kurios pirminei profilaktikai vartojo G-CFS, 4 laipsnio neutropenija, febrilinė neutropenija ir su neutropenija susijusi infekcija sumažėjo (žr. 4.8 skyrių). Po paskutinio chemoterapijos ciklo abiejų grupių pacientės, kurioms nustatyta ER+ ir (arba) PgR+ tumoras ne ilgiau kaip 5 metus vartojo tamoksifeno 20 mg vieną kartą per parą. Adjuvantinė spindulinė terapija laikantis gydymo įstaigos nuorodų buvo taikoma 57, 3% pacienčių, gydomų TAC ir 51, 2% pacienčių, gydomų FAC.

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; PI 95% (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 statistškai 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; PI 95% (0,46–1,26; p= 0,29). Vis dėlto, 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 nemetastazavusiu krūties vėžiu, poaibio adjuvantinės terapijos analizė (Numatytų gydyti pacienčių analizės duomenys)

Pacientų poaibis	Pacientų skaičius TAC grupėje	Išgyvenamumas, be ligos reiškinų Rizikos santykis*	PI 95%
Bendras	539	0,68	0,49–0,93
1 Amžiaus kategorija			
< 50 metų	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 metų	279	0,67	0,43–1,05
2 Amžiaus kategorija			

Pacientų poaibis	Pacientų skaičius TAC grupėje	Išgyvenamumas, be ligos reiškinių	
		Rizikos santykis*	PI 95%
< 35 metai	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 metai	497	0,73	0,52–1,01
Hormoninių receptorių reikšmės			
Negatyvūs	195	0,7	0,45–1,1
Pozityvūs	344	0,62	0,4–0,97
Auglio dydis			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinio skirstymo laipsniai			
1 laipsnis (įskaitant neįvertintą)	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
Menopauzės reikšmės			
Premenopauzė	285	0,64	0,40–1
Postmenopauzė	254	0,72	0,47–1,12

*rizikos santykis (TAC/FAC), jei jis mažesnis, kaip 1, vadinasi, TAC, lyginant su FAC, yra susijęs su ilgesniu išgyvenamumu, neesant ligos progresavimui.

Pacienčių, atrinktų pagal 2009 St.Gallen chemoterapijos kriterijus – (ITT populiacija) išgyvenamumo be ligos reiškinių poaibio analizė. Tyrimo rezultatai pateikti lentelėje

	TAC	FAC	Rizikos santykis (TAC/FAC)	
Poaibis	(n=539)	(n=521)	(PI 95%)	p reikšmės
Indikacijos chemoterapijai ^a				
Ne	18/214	26/227	0,796	0,4593
Poaibis	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Rizikos santykis (TAC/FAC) (PI 95%)	p reikšmės
Taip	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC – docetakselis, doksorubicinas ir ccklofosfamidai

FAC – 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI – Pasikliautinumo intervalas

ER – estrogeniniai receptoriai

PR – progesteroniniai receptoriai

aER/PR- neigiamas arba 3 laipsnio auglys, arba auglys didesnis kaip 5 cm.

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

Gydymas vien tik DOCETAXEL KABI

Atlikti du III fazės atsitiktinių imčių palyginamieji tyrimai, kuriuose dalyvavo metastaziniu krūties vėžiu sergantys pacientai, iš kurių 326 buvo neveiksmingas ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistais preparatais, 392 – antraciklinais. Rekomenduojama docetakselio dozė buvo infuzuojama rekomenduojama tvarka: 100 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas alkilinančiais vaistais preparatais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis lygintas su doksorubicino (75 mg/m² kūno paviršiaus kas 3 savaitės).

Docetakselis, palyginti su doksorubicinu, didino atsako dažnį (atitinkamai 52% ir 37%, $p = 0,01$) ir trumpino laiką iki atsako pasireiškimo (atitinkamai 12 savaičių ir 23 savaitės, $p = 0,007$), tačiau neveikė bendros išgyvenamumo trukmės (atitinkamai 15 mėn. ir 14 mėn., $p = 0,38$) ir laiko iki ligos progresavimo (atitinkamai 27 savaitės ir 23 savaitės, $p = 0,54$). Trys docetakseliu gydyti pacientai (2%) gydymą docetakseliu nutraukė dėl skysčio susilaikymo ir 15 pacientų (9%) nutraukė doksorubicino vartojimą dėl toksinio poveikio širdžiai (3 pacientai mirė nuo stazinio širdies nepakankamumo).

Pacientėms, kurioms ankstesnis gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis buvo lygintas su mitomicino C (12 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 6 savaitės) ir vinblastino (6 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 3 savaitės) derinio poveikiu. Docetakselis didino atsako dažnį (33%, palyginti su 12%, $p < 0,0001$), ilgino laikotarpį iki ligos progresavimo (19 savaičių, palyginti su 11 savaičių, $p = 0,0004$) ir bendro išgyvenamumo trukmę (11 mėn., palyginti su 9 mėn., $p = 0,01$).

Šių dviejų III fazės klinikinių tyrimų metu docetakselio saugumas buvo panašus į nustatytą II fazės tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Atviru būdu atlikto III fazės daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu progresavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms, anksčiau gydytoms chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, docetakselio monoterapijos veiksmingumas buvo lygintas su paklitakselio poveikiu. 449 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba 100 mg/m^2 kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama į veną per valandą, arba 175 mg/m^2 kūno paviršiaus paklitakselio doze, infuzuojama į veną per 3 val. Tiek vienas, tiek kitas gydymo būdas buvo taikomas kas 3 savaitės.

Docetakselis, palyginti su paklitakseliu, ilgino laikotarpio medianą iki ligos progresavimo (atitinkamai 24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; $p < 0,01$) bei bendro išgyvenamumo trukmę (atitinkamai 15,3 mėn. ir 12,7 mėn., $p = 0,03$), tačiau pirmaeilės vertinamosios baigties t. y. bendro atsako dažnio, neveikė (atitinkamai 32% ir 25%; $p = 0,1$). Docetakseliu gydomoms pacientėms 3/4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis, negu gydomiems paklitakseliu (atitinkamai 55,4% ir 23%).

Gydymas DOCETAXEL KABI ir doksorubicino deriniu

Atliktas didelės apimties III fazės atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios anksčiau negydytu metastaziniu krūties vėžiu. Tiriamosios buvo suskirstytos į grupes gydyti doksorubicino (50 mg/m^2 kūno paviršiaus) ir docetakselio (75 mg/m^2 kūno paviršiaus) deriniu (AT grupė) arba doksorubicino (60 mg/m^2 kūno paviršiaus) ir ciklofosfamido (600 mg/m^2 kūno paviršiaus) deriniu (AC grupė). Abiejų grupių pacientėms vaistinių preparatų buvo infuzuojama pirmą kiekvieno 3 savaičių gydymo ciklo parą.

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo (angl. *TTP*) buvo reikšmingai ilgesnis negu AC grupės ($p = 0,0138$). AT grupės pacientų *TTP* mediana buvo 37,3 savaitės (95% PI: 33,4 - 42,1), AC grupės pacientų – 31,9 savaitės (95% PI: 27,4-36).
- AT grupės pacientų bendras atsako dažnis (angl. *ORR*) buvo reikšmingai didesnis už AC grupės ($p = 0,009$). AT grupės pacientų *ORR* buvo 59,3% (95% PI: 52,8 - 65,9), AC grupės pacientų – 46,5% (95% PI: 39,8 - 53,2%).

Šio tyrimo metu AT grupės, palyginti su AC grupės, pacientėms dažniau pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (atitinkamai 33,3% ir 10%), infekcinė liga (atitinkamai 8% ir 2,4%), viduriavimas (atitinkamai 7,5% ir 1,4%), astenija (atitinkamai 8,5% ir 2,4%) ir skausmas (atitinkamai 2,8% ir 0%). Tačiau AC grupės pacientėms dažniau pasireiškė sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus toksinis poveikis širdžiai: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 20\%$ (atitinkamai 13,1% ir 6,1%), absoliutus kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas $\geq 30\%$ (atitinkamai 6,2% ir 1,1%). Dėl toksinio vaistinių preparatų poveikio mirė viena AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir keturios AC grupės pacientės (viena nuo sepsinio šoko, trys – nuo stazinio širdies nepakankamumo).

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

Gydymas DOCETAXEL KABI ir trastuzumabo deriniu

Gydymas docetakselio ir trastuzumabo deriniu tirtas metastaziniu krūties vėžiu su HER 2 ekspresija sergančioms pacientėms, kurioms chemoterapija dėl metastazinės ligos anksčiau taikyta nebuvo. 187 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstytos į grupes gydyti 100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su trastuzumabu arba be jo. 60% tiriamųjų anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo antraciklinas. Docetakselio derinys su trastuzumabu buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar pacientui anksčiau buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija antraciklinu, ar ne. Šio pagrindžiamojo tyrimo metu HER 2 buvimas buvo nustatytas imunohistochemijos (IHC) būdu. Maža pacienčių dalis buvo tirta fluorescencine *in situ* hibridizacija (FISH). 87% šiame tyrime dalyvavusių pacientų liga IHC duomenimis buvo 3+, 96% – IHC duomenimis 3+ ir (arba) FISH teigiami. Veiksmingumo rezultatai patekti toliau esančioje lentelėje.

Parametras	Docetakselis ir trastuzumabas derinys 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)	5,1 (4,4 – 6,2)
TTP mediana (mėn.) (95% PI)	10,6 (7,6 – 12,9)	5,7 (5 – 6,5)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėn.) (95% PI)	30,5 ² (28,8 – ne)	22,1 ² (17,6 – 28,9)

TTP – laikas iki ligos progresavimo;

ne – reiškia, kad jo negalima buvo apytikriai apskaičiuoti arba jis nepasiektas.

¹ Visos analizės (numatytų gydyti pacientų) duomenys.

² Apskaičiuota išgyvenamumo trukmės mediana.

Gydymas DOCETAXEL KABI ir kapecitabino deriniu

Lokalaus progresavusio ar metastazinio krūties vėžio gydymą docetakselio ir kapecitabino deriniu po neveiksmingo gydymo citotoksinais preparatais, tarp kurių buvo antraciklinas, nurodo vieno daugiacentrio III fazės atsitiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo duomenys. Šio tyrimo metu 255 pacientės atsitiktinių imčių būdu buvo atrinktos gydyti doksitacelio (75 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės) ir kapecitabino (po 1 250 mg/m² kūno paviršiaus 2 kartus per parą 2 savaites, po to – savaitės pertrauka) deriniu, 256 – vien docetakseliu (100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuota į veną per valandą kas 3 savaitės). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių išgyvenamumas buvo geresnis (p = 0,0126). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 442 paros, gydymų vien docetakseliu – 352 paros. Bendras objektyvaus atsako dažnis visoje atsitiktinių imčių būdu parinktoje populiacijoje (tyrėjo vertinimu) buvo toks: gydytų docetakselio ir kapecitabino deriniu – 41,6%, gydytų vien docetakseliu – 29,7% (p = 0,0058). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių (p < 0,0001). Docetakselio ir kapecitabino deriniu gydomų pacienčių vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo buvo 186 paros, gydymų vien docetakseliu – 128 paros.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija kartu su spinduline terapija arba be jos

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti pacientai, duomenys rodo, kad 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomų pacientų laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis, palyginti su pacientais, kuriems taikoma geriausia palaikomoji priežiūra (angl. BSC) (atitinkamai 12,3 savaitės ir 7 savaitės). Docetakseliu gydytų pacientų vienerių metų išgyvenamumas taip pat buvo reikšmingai didesnis nei BSC grupės pacientų (atitinkamai 40% ir 16%). Be to, 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze gydomiems pacientams, palyginti su tais, kuriems buvo taikoma BCS, reikėjo mažiau morfino grupės analgetikų ($p < 0,01$), nemorfininių analgetikų ($p < 0,01$), kitokių nuo ligos priklausomų vaistinių preparatų ($p < 0,06$) ir radioterapijos ($p < 0,01$). Bendras pacientų, kurių būklė buvo galima įvertinti, atsako dažnis buvo 6,8%, atsako trukmės mediana – 26,1 savaitės.

Pacientų, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, gydymas DOCETAXEL KABI ir platinos preparato deriniu

III fazės tyrime dalyvavo 1218 neoperuotinu III B ar IV stadijos nesmulkiąstelinis plaučių vėžiu (angl. NSCLV) sergantys pacientai, kurių KPS rodmuo buvo 70% arba didesnis ir kuriems nuo minėtos ligos chemoterapija anksčiau taikyta nebuvo. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti arba kas 3 savaitės per valandą į veną infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) doze, po kurios tuoj pat per 30 – 60 min. buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (TCis) dozė, arba kas 3 savaitės į veną per valandą infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze kartu su karbolatina (AUC 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.), arba vinorelbino (V) (jo 25 mg/m² kūno paviršiaus dozė suleidžiama į veną per 6 – 10 min. 1, 8, 15 ir 22 gydymo ciklo parą) ir cisplatinos (jos 100 mg/m² kūno paviršiaus dozė infuzuojama po vinorelbino pirmą gydymo ciklo parą) deriniu (VCis) kas 4 savaitės.

Dviejų grupių pacientų išgyvenamumo, vidutinio laikotarpio iki ligos progresavimo ir atsako dažnio duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistinės analizės duomenys
Bendras išgyvenamumas (Pirmąjį vertinamoji baigtis): Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana išgyvenamumas 1 metus (%)	11,3 46	10,1 41	Rizikos santykis: 1,122 (97,2% PI: 0,937; 1,342)* Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 5,4% (95% PI: -1,1; 12)*
išgyvenamumas 2 metus (%)	21	14	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)*
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Rizikos santykis: 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Nuo gydymo priklausomas skirtumas: 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

* Koreguota dauginiu lyginimu ir pritaikyta stratifikavimo veiksniais (ligos stadijai, gydomai sričiai), remiantis pacientų, kurių stebėjimo duomenis įvertinti, duomenimis.

Antraeilės vertinamosios baigtys buvo skausmo pokytis, bendros gyvenimo kokybės pagal *EuroQoL-5D* įvertinimas, plaučių vėžio simptomų skalės rodmuo ir *Karnofsky performance status* (KPS) pokytis. Šių vertinamųjų baigčių tyrimo rezultatai paremia pirmajai vertinamosios baigties tyrimo rezultatus.

Nepavyko įrodyti nei ekvivalentiško, nei blogesnės kokybės docetakselio ir karboplatinės derinio veiksmingumo, palyginti su vinorelbino ir cisplatinės derinio veiksmingumu.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio ir prednizono arba prednizolono derinio saugumas ir veiksmingumas kastracijai atspariu metastaziniu prostatos vėžiu sergantiems pacientams buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 327). 1006 pacientai, kurių KPS ≥ 60 , atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti:

- 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų;
- 30 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio doze, infuzuojama kas savaitę pirmas 5 savaites 6 savaitių gydymo ciklo metu, iš viso 5 tokie gydymo ciklai;
- 12 mg/m² kūno paviršiaus mitoksantrono doze, infuzuojama kas 3 savaitės, iš viso 10 tokių gydymo ciklų.

Bet kuriuo iš trijų gydymo būdų gydomi pacientai nepertraukiamai vartojo po 5 mg prednizono arba prednizolono 2 kartus per parą.

Pacientų, kuriems kas 3 savaitės buvo infuzuota docetakselio, bendro išgyvenamumo trukmė buvo reikšmingai ilgesnė už pacientų, gydytų mitoksantronu. Pacientų, kuriems docetakselio buvo infuzuota kas savaitę, palyginti su gydytais mitoksantronu, išgyvenamumo trukmė statistiškai reikšmingai nepailgėjo. Docetakselio ir mitoksantrono veiksmingumo vertinamųjų baigčių palyginimas pateiktas toliau esančioje lentelėje.

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

- † Stratifikuotas logaritminis ranginis tyrimas
 * Statistinio reikšmingumo slenkstis – 0,0175
 ** PSA – Specifins prostatos antigenas

Atsižvelgiant į tai, kad kas savaitę infuzuojamo docetakselio saugumas yra šiek tiek palankesnis, negu infuzuojamo kas 3 savaitės, įmanoma, kad kai kuriems pacientams gali duoti naudos gydymas kas savaitę infuzuojamu docetakseliu.

Tiriamųjų grupių pacientų bendra gyvenimo kokybė statistiškai nesiskyrė.

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys

STAMPEDE tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas kartu taikant įprastinį gydymą (ADT) pacientams, sergantiems didelės rizikos lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu, buvo vertintas atsitiktinių imčių, kelių grupių ir kelių stadijų (angl. *multi-arm multi-stage*, MAMS) nuoseklių II/III fazių tyrimo (STAMPEDE – MRC PR08) metu. Iš viso 1 776 pacientai vyrai buvo įtraukti į specifines tiriamąsias grupes:

- įprastinio gydymo + docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites 6 ciklus;
- vien tik įprastinio gydymo.

Docetakselio buvo vartojama kartu su prednizonu arba prednizolonu (po 5 mg du kartus per parą, be pertraukų).

Iš 1 776 atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų 1086 (61 %) sirgo metastazavusia liga, 362 buvo atsitiktinai priskirti vartoti docetakselį kartu skiriant standartinį gydymą, o 724 pacientams skirtas tik standartinis gydymas.

Šių metastazavusių prostatos vėžiu sirgusių pacientų bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė gydymo docetakseliu grupėje, palyginti su vien tik standartinio gydymo grupe: įprastinį gydymą papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 19 mėnesių (SR=0,76, 95 % PI = 0,62-0,92, p=0,005).

Docetakselio ir kontrolinės grupės metastazavusių prostatos vėžiu sirgusiems pacientams veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautriu prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymo docetakseliu kartu skiriant prednizoną ar prednizoloną ir standartinį gydymą veiksmingumo rezultatai (STAMPEDE tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + standartinis gydymas	Vien tik standartinis gydymas
Metastazavusių prostatos vėžiu sirgusių pacientų skaičius	362	724
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	62	43
95 % PI	51-73	40-48
Koreguota santykinė rizika		0,76
95 % PI		(0,62-0,92)
p reikšmė ^a		0,005
Be gydomojo poveikio išnykimo išgyvento laikotarpio ^b		

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + standartinis gydymas	Vien tik standartinis gydymas
mediana (mėn.)	20,4	12
95 % PI	16,8-25,2	9,6-12
Koreguota santykinė rizika	0,66	
95 % PI	(0,57-0,76)	
p reikšmė ^a	< 0,001	

^a p reikšmė apskaičiuota remiantis tikėtinumo santykio testu ir koreguota pagal visus stratifikavimo veiksnius (išskyrus centrą ir planuotą gydymą hormonais) bei stratifikuota pagal tyrimo laikotarpį

^b Be gydomojo poveikio išnykimo išgyventas laikotarpis: laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki pirmojo bent vieno toliau paminėto reiškinio pasireiškimo: biocheminių rodmenų pablogėjimo (apibūdinama kaip PSA kiekio padidėjimas 50 % virš mažiausio rodmens 24 savaičių laikotarpiu bei virš 4 ng/ml, patvirtintas kartotiniu tyrimu ar gydymu); lokalaus progresavimo (limfmazgiuose) arba tolimųjų metastazių atsiradimo; su skeletu susijusių reiškinų; mirties nuo prostatos vėžio.

CHAARTED tyrimas

Docetakselio saugumas ir veiksmingumas jo skiriant metastazavusiu hormonams jautrių prostatos vėžiu sergantiems pacientams androgenų deprivacijos terapijos (ADT) pradžioje buvo įvertinti atsitiktinių imčių daugiacentrio III fazės tyrimo (CHAARTED) metu. Iš viso 790 pacientų vyrų buvo suskirstyti į 2 tiriamąsias grupes:

- ADT + docetakselis 75 mg/m², skiriamas ADT pradžioje kas 3 savaites 6 ciklus;
- Vien tik ADT.

Gydymo docetakselio grupėje, palyginti su vien tik ADT grupe, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo reikšmingai didesnė: ADT papildžius docetakseliu, bendrojo išgyvento laikotarpio trukmės mediana pailgėjo 13,6 mėnesio (santykinė rizika (SR)=0,61, 95 % pasikliautiniai intervalai (PI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Docetakselio ir kontrolinės grupės veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusiu hormonams jautrių prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymo docetakseliu ir ADT veiksmingumas (CHAARTED tyrimas)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis +ADT	Vien tik ADT
Pacientų skaičius	397	393
Bendrojo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)		
Visi pacientai	57,6	44,0
95 % PI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koreguota santykinė rizika	0,61	--
95 % PI	(0,47-0,80)	--
p reikšmė ^a	0,0003	--
Be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	19,8	11,6
95 % PI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koreguota santykinė rizika	0,60	--
95 % PI	0,51-0,72	--
p reikšmė*	P< 0,0001	--
PSA atsakas** po 6 mėnesių – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--

Vertinamoji baigtis	Docetakselis +ADT	Vien tik ADT
PSA atsakas** po 12 mėnesių – N (%) p reikšmė ^{a*}	110 (27,7) < 0,0001	66 (16,8) --
Laikotarpio iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo ^b mediana (mėn.) 95 % PI Koreguota santykinė rizika 95 % PI p reikšmė ^{a*}	20,2 (17,2-23,6) 0,61 (0,51-0,72) < 0,0001	11,7 (10,8-14,7) -- -- --
Laikotarpio iki klinikinio progresavimo ^c mediana (mėn.) 95 % PI Koreguota santykinė rizika 95 % PI p reikšmė ^{a*}	33,0 (27,3-41,2) 0,61 (0,50-0,75) < 0,0001	19,8 (17,9-22,8) -- -- --

^a Laikotarpio iki reiškinio kintamieji: stratifikuotas *log-rank* testas.

Atsako dažnio kintamieji: *Fisher's* tikslusis testas.

* p reikšmė aprašomiesiems tikslams.

** PSA atsakas: prostatai specifinio antigeno atsakas: PSA kiekis < 0,2 ng/ml, nustatytas dviem iš eilės atliktais tyrimais, tarp kurių buvo ne mažesnė kaip 4 savaitių pertrauka.

^b Laikotarpis iki kastracijos atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki PSA progresavimo, klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal Standžiojo naviko atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) ar vėžio nulemtą klinikinės būklės blogėjimo tyrėjo sprendimu), priklausomai nuo to, kas pasireiškia anksčiau.

^c Laikotarpis iki klinikinio progresavimo – laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki klinikinio progresavimo (t. y. simptominių metastazių kauluose progresavimo, progresavimo pagal RECIST kriterijus ar vėžio nulemtą klinikinės būklės blogėjimo tyrėjo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

Docetakselio veiksmingumas ir saugumas metastazine skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio jungties su stemple adenokarcinomą, sergantiems pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija dėl metastazinės ligos taikyta nebuvo, buvo nustatinėtas daugiacentriu atviru būdu atliekamu tyrimu. 445 pacientai, kurių KPS > 70, buvo suskirstyti į grupes gydyti arba docetakselio (T) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą), cisplatinos (C) (75 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (TCF) kas 3 savaitės, arba cisplatinos (100 mg/m² kūno paviršiaus doze, infuzuojama pirmą gydymo ciklo parą) ir 5-fluorouracilo (1 000 mg/m² kūno paviršiaus paros doze, infuzuojama 5 paras iš eilės) deriniu (CF) kas 4 savaitės. Taikytų TCF terapijos ciklų skaičiaus mediana buvo 6 (svyravimo ribos – 1 – 16), CF – 4 (svyravimo ribos – 1 – 12). Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo laikotarpio iki ligos progresavimo trukmė (angl. TTP). TCF gydomiems pacientams progresavimo rizikos sumažėjimas buvo 32,1% ir jis buvo susijęs su reikšmingu TTP pailgėjimu (p = 0,0004). Bendro išgyvenamumo trukmė taip pat buvo reikšmingai ilgesnė (p = 0,0201), mirtingumo sumažėjimo rizika – 22,7%. Tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant pacientus, sergančius skrandžio adenokarcinoma

Vertinamoji baigtis	TCF (n = 221)	CF (n = 224)
Mediana TTP (mėn.) (95% PI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)

Vertinamoji baigtis	TCF (n = 221)	CF (n = 224)
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo trukmės (mėn.) mediana (95% PI)	9,2 (8,38 – 10,58)	8,6 (7,16 – 9,46)
Išgyvenamumas 2 metus Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė*	18,4	8,8
	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	
Bendro atsako dažnis (CR+PR) (%) p reikšmė*	36,7	25,4
	0,0106	
Ligos progresavimas (geriausias bendro atsako rodiklis) (%)	16,7	25,9

*Nestrafikuotas logaritminis ranginis tyrimas

Pograpių, suskirstytų pagal amžių, lytį ar rasę, analizės duomenys nuolat rodė, kad gydymas TCF yra palankesnis už gydymą CF.

Išgyvenamumo medianos per 41,6 mėn. stebėjimo laikotarpio analizės duomenys tolesnio statistiškai reikšmingo skirtumo nerodo, tačiau palankūs gydymui TCF ir rodo, kad gydymo TCF, palyginti su gydymu CF, nauda yra aiškiai matoma nuo 18 mėn. iki 30 mėn.

Apskritai gyvenimo kokybės ir klinikinės naudos rezultatai nuolat palankūs gydymui TCF. TCF, palyginti su CF, gydomų pacientų laikas iki galutinio bendros sveikatos būklės pablogėjimo (nustatyto pagal QLQ-C30 klausimyną) buvo 5% ilgesnis ($p = 0121$), be to, ilgesnis buvo ir laikas iki galutinio būklės pablogėjimo, nustatyto pagal Karnofsky skalę ($p = 0088$).

Galvos ir kaklo vėžys

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma spindulinė terapija (TAX 323)
Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma (angl. SCCHN), buvo nustatinėtas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 323). Tyrime dalyvavo 358 neoperuotina lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės pacientams buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio (T) dozė, po jos – 75 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 750 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 5 paras iš eilės. Kitos (lyginamosios) grupės pacientams buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos dozė, o po jos 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo per parą 5 paras iš eilės. Toks režimas buvo taikomas kas 3 savaitės. Iš viso buvo 4 tokie gydymo ciklai, jeigu po antro gydymo ciklo pasireiškė bent silpnas atsakas: $\geq 25\%$ sumažėjo 2 kartus per mėnesį matuojamas naviko dydis. Praėjus mažiausiai 4 savaitėms, bet ne daugiau kaip 7 savaitėms po chemoterapijos, pacientams, kurių liga neprogresavo, 7 savaitės buvo taikoma spindulinė terapija (ST), laikantis gydymo įstaigos nuorodų (TPF/ST). Lokali sritinė spindulinė terapija buvo arba įprastinė frakcinė (1,8 – 2 Gy kartą per parą, 5 paras per savaitę, bendra dozė – 66 – 70 Gy), arba pagreitinata/hiperfrakcinė (2 kartus per parą, darant mažiausiai 6 val. pertrauką tarp frakcijų, 5 paras per savaitę). Bendra rekomenduojama dozė pagreitinintai radiacijai buvo 70 Gy, hiperfrakcionuotai – 74 Gy. Rezekciją atlikti buvo leista po chemoterapijos, prieš spindulinę terapiją arba po jos. TPF gydomiems pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais: jie pradėdant nuo penktos kiekvieno gydymo ciklo paros 10 parų iš eilės vartojo po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą (arba atitinkamo kito antibiotiko).

Šio tyrimo metu per 33,7 mėn. medianos stebėjimo laikotarpį TPF gydomų pacientų pirmaeilė vertinamoji baigtis, t. y. išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė (angl. PFS), buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF ($p = 0,0042$) (PFS mediana buvo atitinkamai 11,4 mėn. ir 8,3 mėn.). TPF gydomų pacientų bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmės mediana taip pat buvo reikšmingai ilgesnė, negu pacientų, gydomų PF (OS mediana buvo atitinkamai 18,6 mėn. ir 14,5 mėn.), mirtingumo rizikos sumažėjimas – 28% ($p = 0,0128$). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių neoperuočinu lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos reiškinių (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1 – 14)	8,3 (7,4 – 9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,7 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7 – 24)	14,5 (11,6 – 18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausio bendro atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4 – 74,6) 0,006	53,6 (46,0 – 61,0)
Geriausio bendro atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- spindulinė terapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1 – 78,8) 0,006	58,6 (51 – 65,8)
Atsako į chemoterapiją ± spindulinę terapiją 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 (TPF) 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, palyginti su PF, gydomiems pacientams reikšmingai mažiau pablogėjo bendra sveikatos būklė ($p = 0,01$, nustatyta pagal EORTC QLQ-C30 skalę).

Klinikinės naudos parametrai

TPF, palyginti su PF, gydomų pacientų būklės vertinimo skalės galvos ir kaklo būklę (kalbos suprantamumą, gebėjimą valgyti viešoje vietoje, ir dietos normalumą) analizuojančios dalies (AVS-GK) įvertinimo rezultatai buvo reikšmingai geresni. Laiko iki pirmo būklės pasunkėjimo mediana pagal PSO TCisF gydomiems pacientams buvo reikšmingai ilgesnė, negu gydomiems PF. Skausmo stiprumo balai pagerėjo abiejų gydomų grupių pacientams, vadinasi, skausmas buvo valdomas pakankamai.

- Įvadinė chemoterapija, po kurios taikoma chemo- ir spindulinė terapija (TAX 324)
Docetakselio veiksmingumas ir saugumas įvadinei pacientų, sergančių lokalia progresavusia (angl. SCCHN) buvo vertinamas daugiacentriu III fazės atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX 324). Tyrime dalyvavo 501 lokalia progresavusia plokščialąsteline galvos ir kaklo karcinoma sergantys pacientai, kurių būklė pagal PSO buvo 0 arba 1. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Tyrime dalyvavusi populiacija buvo pacientai, sergantys techniškai neišoperuojamu naviku, pacientai, kurių išgydymo chirurginiu būdu galimybė buvo mažai tikėtina, ir pacientai, kuriems buvo siekiama išsaugoti organą. Veiksmingumas ir saugumas, atsižvelgiant vien į išgyvenamumo vertinamasias baigtis ir organo išsaugojimo sėkmę, formaliai nebuvo tiriamas. Docetakseliu (T) gydomiems pacientams pirmą gydymo ciklo parą į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozė, po jos per 3 min. – 3 val. buvo infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, o po jos nepertraukiamai infuzuojama po 1 000 mg/m² kūno paviršiaus 5-fluorouracilo (F) per parą 1 – 4 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuojuama kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikomi 3 tokie gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo TPF/CRT protokolo. Lyginamosios grupės pacientams pirmą gydymo ciklo parą buvo per 30 min. – 3 val. i veną infuzuojama 100 mg/m² kūno paviršiaus cisplatinos (P) dozė, po jos nepertraukiamai buvo infuzuojama po 1000 mg/m² kūno paviršiaus 5—fluorouracilo (F) per parą 1 -5 gydymo ciklo parą. Taip preparatų buvo dozuojuama kas 3 savaitės. Iš viso buvo taikyti 3 tokio gydymo ciklai. Visiems pacientams, kurių liga neprogresavo, buvo taikoma chemo-ir spindulinė terapija (CST), laikantis gydymo PF/CST protokolo.

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 CST schemą.

Spindulinės terapijos metu kas savaitė buvo per valandą į veną infuzuojama karboplatinos (taip, kad jos AUC būtų 1,5), tačiau ne daugiau kaip 7 dozės. Radiacija buvo taikoma megavoltažine įranga, frakcionavimas buvo kartą per parą (2 Gy per parą, 5 paros per savaitę, 7 savaitės, bendra dozė – 70 – 72 Gy). Pirminę ligos vietą ir (arba) kaklą buvo leista operuoti bet kuriuo laiku po CST. Visiems docetakseliu gydomos grupės pacientams buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais. Šio tyrimo metu TPF gydomiems pacientams pirmaeilė vertinamoji baigtis, t. y. bendro išgyvenamumo (angl. OS) trukmė, buvo reikšmingai ilgesnė (logaritminis ranginis $p = 0,0058$), negu pacientams, gydomiems PF (OS mediana – atitinkamai 70,6 mėn. ir 30,1 mėn.), mirštamumo rizikos sumažėjimas – 30% (RS = 0,7, 96% PI: 0,54 – 0,9) per stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 41,9 mėn.

Antraeilė vertinamoji baigtis, t. y. PFS, rodė ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimą 29% ir išgyvenamumo be ligos reiškinių (PFS) pailgėjimo medianą 22 mėnesiais (TPF gydytų pacientų PFS buvo 35,5 mėn., gydytų PF – 13,1 mėn.). Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (RS: 0,7; 96% PI: 0,56 – 0,9; logaritminis ranginis $p = 0,004$). Tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas įvadinės pacientų, sergančių lokaliu progresavusiu SCCHN vėžiu, terapijos metu (numatytų gydyti pacientų analizės duomenys)

Vertinamoji baigtis	Docetaxel +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	0,7 (0,54 – 0,9) 0,0058	
PFS 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	

Vertinamoji baigtis	Docetaxel +Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Geriausias bendras atsakas (CR + PR) į chemoterapiją (%) (95% PI) *** p reikšmė	71,8 (65,8 – 77,2) 0,07	64,2 (57,9 – 70,2)
Geriausio bendro atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- spindulinę terapiją] (%) (95% PI) *** p reikšmė	76,5 (70,8 – 81,5) 0,209	71,5 (65,5 – 77,1)

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

* Nekoreguotas logrank testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniais palyginimams

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

DN – duomenys neaktualūs

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio vaistinio preparato 20–115 mg/m² dozėmis. Šio vaistinio preparato farmakokinetikos pobūdis nepriklauso nuo dozės ir atitinka trijų kompartmentų modelį. Pusinis laikas α , β ir γ (galutinė) fazėse yra atitinkamai 4 min., 36 min. ir nuo 11,1 val iki 17,5 val., kai mėginiai imti laikotarpiu iki 24 valandų. Papildomo tyrimo, kuriuo buvo vertinama docetakselio farmakokinetika pacientams skiriant panašias dozes (75–100 mg/m²), tačiau ilgesniu laiko intervalu (22 dienas), metu buvo nustatytas ilgesnis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas (nuo 91 val. iki 120 val.). Paskutinė fazė iš dalies priklauso nuo palyginus lėto docetakselio patekimo iš periferinio kompartmento į kraują.

Pasiskirstymas

100 mg/m² kūno paviršiaus docetakselio dozę infuzavus į veną per valandą, vidutinė didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje būna 3,7 mikrogramo/ml, AUC – 4,6 val./mikrogramai/ml. Vidutinis bendras organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė – 113 litrų. Atskirų žmonių organizme bendras organizmo klirensas skiriasi maždaug 50%. Prie kraujo plazmos baltymų prisijungia daugiau kaip 95% docetakselio.

Eliminacija

¹⁴C žymėto docetakselio kinetika tirta trijų vėžiu sergančių pacientų organizme. Docetakselis per 7 paras išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis po citochromo P450 katalizuojamo tretinio butilo esterio grupės oksidacinio metabolizmo. Su šlapimu ir išmatomis išsiskyrė atitinkamai 6% ir 75% infuzuoto radioaktyvumo. Maždaug 80% su išmatomis išsiskiriančio radioaktyvumo išsiskyrė per pirmas 48 val. vieno svarbiausio neaktyvaus metabolito ir trijų mažiau svarbių neaktyvių metabolitų bei labai mažo kiekio nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Populiacinės docetakselio farmakokinetikos analizė buvo atlikta remiantis farmakokinetika 577 žmonių organizme. Modeliu nustatyti farmakokinetikos parametrai buvo labai panašūs į nustatytus I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nekito priklausomai nuo paciento amžiaus ar lyties.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tirtas nedidelis pacientų skaičius (n=23), kuriems biocheminių tyrimų duomenys rodė lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (ALT, AST kiekis buvo $\geq 1,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą (angl.ULN) ir kartu šarminės fosfatazės kiekis buvo $\geq 2,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą, organizme bendras docetakselio klirensas buvo apytikriai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Lengvas ar vidutinio sunkumo skysčių susilaikymas įtakos docetakselio klirensui neturėjo. Duomenų apie sunkaus skysčių susilaikymo poveikį nėra.

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

Doksorubicino klirensui ir doksorubicino metabolito doksorubicinolio koncentracijai kraujo plazmoje kartu vartojamas docetakselis poveikio nedaro. Kartu vartojamų docetakselio, doksorubicino ir ciklofosfamido farmakokinetika nekinta.

Kapecitabinas

I fazės tyrimo metu buvo tiriamas kartu vartojamų kapecitabino ir docetakselio poveikis vienas kito farmakokinetikai. Tyrimo rezultatai rodo, kad kapecitabinas docetakselio farmakokinetikai (C_{max} ir AUC) įtakos nedaro ir kad docetakselis svarbaus kapecitabino metabolito (5'-DFUR) farmakokinetikos neveikia.

Cisplatina

Kartu su cisplatina vartojamo docetakselio klirensas yra panašus į nustatytą monoterapijos metu. Tuoj pat po docetakselio infuzijos sulašintos cisplatinos farmakokinetika yra panaši į nustatytą monoterapijos metu.

Cisplatina ir 5-fluoruracilas

12 pacientų, sergančių solidiniais augliais ir gydytų docetakselio, cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu, tyrimo metu nustatyta, kad vaistiniai preparatai vienas kito farmakokinetikai įtakos nedarė.

Prednizonas ir deksametazonas

Prednizono įtaką docetakselio, vartojamo kartu su įprastine premedikacija deksametazonu, farmakokinetikai tirta 42 pacientų organizme. Prednizono poveikio docetakselio farmakokinetikai nepastebėta.

Prednizonas

Nustatyta, kad docetakselio farmakokinetikai prednizonas įtakos nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ar docetakselis gali sukelti kancerogeninį poveikį, netirta.

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

Nepageidaujamas poveikis sėklidėms, toksinio poveikio tyrimų metu pasireiškęs graužikams, rodo, kad docetakselis gali trikdyti vyriškos lyties individų vaisingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Bevandenis etanolis
Bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
2 metai

Atidarius flakoną

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Suleidus į infuzijų maišelį

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina tirpinti/skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Jei į infuzijų maišelį medikamento suleidžiama taip, kaip rekomenduojama ir docetakselio infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus 6 valandas. Docetakselio infuzinį tirpalą reikia suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama, infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka nepakitusios iki 48 valandų.

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 ir jos turinys

10 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas oranžiniu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 9 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

DOCETAXEL KABI yra antinavikinis preparatas, todėl su juo, kaip ir kitais galimai toksiškais preparatais, dirbti ir jo tirpalą ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistinių preparatų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio) DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinio vartojimo, jo vartoti reikia nedelsiant.

Jei flakonai yra laikomi šaldytuve, prieš vartojimą reikia išimti reikalingą dėžučių, kuriose yra DOCETAXEL KABI koncentrato flakonai, kiekį ir 5 minutes palaikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje.

Tinkamai paciento dozei parinkti, gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui flakono.

Naudojant graduotą švirkštą, iš flakono aseptinėmis sąlygomis reikia išsiurbti reikalingą DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekį.

Viename DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

Reikalingas DOCETAXEL KABI koncentrato infuziniam tirpalui kiekis turi būti iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkštas į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo.

Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinių infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.

Infuzijų maišelyje esantį tirpalą reikia laikyti žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje ir suvartoti 6 valandų (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją), laikotarpiu.

DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą, kaip ir kitus parenteriniu būdu vartojamus preparatus, prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jeigu tirpale yra nuosėdų, jį reikia sunaikinti.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo vartoti draudžiama ir jį reikia sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/12/770/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gegužės 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. vasario 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS AR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- 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.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui

docetaxelum

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

Kiekviename ml koncentrato yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 1 ml koncentrato flakone yra 20 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 80, bevandenio etanolio (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

20 mg/1 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Vienkartinio vartojimo flakonas.

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 preparatas

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)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

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

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

DOCETAXEL KABI 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

6. KITA

Citotoksinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui

docetaxelum

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

Kiekviename ml koncentrato yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra 80 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbatas 80, bevandenis etanolis (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

80 mg/4 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Vienkartinio vartojimo flakonas.

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 preparatas

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)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

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

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

DOCETAXEL KABI 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

6. KITA

Citotoksinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentratas infuziniam tirpalui

docetaxelum

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

Kiekviename ml koncentrato yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 6 ml koncentrato flakone yra 120 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

120 mg/6 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Vienkartinio vartojimo flakonas.

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 preparatas

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)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

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

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

DOCETAXEL KABI 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

6. KITA

Citotoksinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentratas infuziniam tirpalui

docetaxelum

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

Kiekviename ml koncentrato yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 8 ml koncentrato flakone yra 160 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbatas 80, bevandenis etanolis (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

160 mg/8 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Vienkartinio vartojimo flakonas.

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 preparatas

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)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

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

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

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 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)

160 mg/8 ml

6. KITA

Citotoksinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentratas infuziniam tirpalui

docetaxelum

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

Kiekviename ml koncentrato yra 20 mg bevandenio docetakselio.

Viename 9 ml koncentrato flakone yra 180 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbato 80, bevandenio etanolio (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

180 mg/9 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Vienkartinio vartojimo flakonas.

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 preparatas

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)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/770/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

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

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

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 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)

180 mg/9 ml

6. KITA

Citotoksinis preparatas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui docetakselis

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, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra DOCETAXEL KABI ir kam jis vartojamas

Šio vaisto pavadinimas yra DOCETAXEL KABI. Bendrinis jo pavadinimas – docetakselis.

Docetakselis yra medžiaga, išskirta iš kukmedžių spyglių.

Docetakselis priklauso priešvėžinių vaistų, vadinamų taksoidais, grupei.

Gydytojas DOCETAXEL KABI Jums gali skirti krūties vėžiui, specialios rūšies (nesmukialasteliniam) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui arba galvos ir kaklo vėžiui gydyti.

- Progresavęs krūties vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu.
- Ankstyvas krūties vėžys, apėmęs limfmazgius, gali būti gydomas DOCETAXEL KABI deriniu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
- Plaučių vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su cisplatina.
- Prostatos vėžys gydomas DOCETAXEL KABI ir prednizono arba prednizolono deriniu.
- Išplitęs (metastazavęs) skrandžio vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.
- Galvos ir kaklo vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.

2. Kas žinotina prieš vartojant DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis yra per mažas;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną gydymo DOCETAXEL KABI ciklą Jums darys kraujo tyrimus, kad galėtų nustatyti, ar pakankamas yra Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis ir ar pakankama kepenų veikla, kad būtų galima vartoti DOCETAXEL KABI. Jeigu baltųjų kraujo ląstelių kiekis sumažėja, dėl to gali pasireikšti karščiavimas arba infekcinė liga.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui, jei atsiranda pilvo skausmas ar jautrumas, viduriavimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujas išmatose arba karščiavimas. Tokie simptomai gali būti pirmieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui, kuris gali būti mirtinas, požymiai. Gydytojas turi nedelsdamas juos įvertinti.

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

Jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į ankstesnį gydymą paklitakseliu, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

Jeigu Jums yra širdies sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

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

Likus parai iki DOCETAXEL KABI infuzijos, Jums gydytojas gali nurodyti vartoti geriamųjų gliukokortikoidų, pvz., deksametazono, ir skirti jų gerti dar 1 – 2 paras po infuzijos, kad iki minimumo sumažėtų po jos galintis pasireikšti šalutinis poveikis, ypač alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas organizme (pvz., rankų, pėdų, kojų patinimas ar kūno svorio padidėjimas).

Gydymo metu Jums gali skirti vartoti kitų vaistų, palaikančių Jūsų kraujo ląstelių kiekį.

Vartojant DOCETAXEL KABI pranešta apie sunkius odos sutrikimus, tokius kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP).

- Galimi SJS ar TEN simptomai yra pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Galimi AGEP simptomai yra išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinusia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslių kartu su karščiavimu.

Jei Jums atsiranda sunkių odos reakcijų arba bet kokių aukščiau paminėtų reakcijų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Jei Jums yra inkstų sutrikimų ar šlapimo rūgšties kiekis kraujyje yra didelis, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui ar slaugytojui prieš gydymo DOCETAXEL KABI pradžia.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra alkoholio. Reikia informuoti gydytoją, jei esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų nepakankamumu. Perskaitykite toliau esantį skyrių „DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio).“

Kiti vaistai ir DOCETAXEL KABI

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikia todėl, kad DOCETAXEL KABI arba kiti vaistai gali sukelti ne tokį poveikį, kokio tikimasi ir Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, DOCETAXEL KABI vartoti DRAUDŽIAMA, nebent galima tik tuo atveju, jei yra būtina.

Negalima pastoti gydymo šiuo vaistu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo, nes DOCETAXEL KABI gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Gydymo DOCETAXEL KABI laikotarpiu kūdikį krūtimi maitinti draudžiama.

Jeigu esate DOCETAXEL KABI gydomas vyras, gydymo metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo negalima apvaisinti partnerės ir būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios, nes docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Gali pasireikšti šalutinis šio vaisto poveikis, galintis bloginti gebėjimą vairuoti, naudoti įrankius ar valdyti mechanizmus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tokiu atveju nevairuokite, nenaudokite įrankių ir nevaldykite mechanizmų nepasitarę su gydytoju, slaugytoju ar ligoninės vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Kiekvienne šio vaisto 1 ml flakone yra 395 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v. Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Alkoholis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali daryti poveikį vaikams ir sukelti mieguistumą bei elgesio pokyčius. Alkoholis taip pat gali daryti poveikį vaikų gebėjimui susikaupti ir dalyvauti fizinėje veikloje.

Jeigu sergate epilepsija arba kepenų ligomis, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekvienne šio vaisto 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Polisorbatai gali daryti poveikį kepenims.

Jeigu sergate kepenų liga, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums į veną sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinis dozavimas

Dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir bendrosios būklės. Jūsų gydytojas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir nustatys dozę, kurią turėsite vartoti.

Vartojimo būdas ir metodas

DOCETAXEL KABI Jums infuzuos į vieną iš venų (intraveninis vartojimas). DOCETAXEL KABI Jums reikės lašinti tik lignoninėje, infuzijos trukmė yra maždaug viena valanda.

Infuzijų dažnis

Paprastai šio vaisto Jums reikia infuzuoti kas 3 savaites.

Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimo duomenų, bendrosios būklės ir reakcijos į DOCETAXEL KABI Jūsų gydytojas gali keisti dozę ir jos vartojimo dažnį. Jei pasireiškia viduriavimas, burnos gleivinės išopėjimas, galūnių tirpimas ar badymas bei dilgčiojimas, arba karščiavimas, labai svarbu informuoti savo gydytoją ir pateikti jam kraujo tyrimo rezultatus. Ši informacija padės jam nustatyti, ar nereikia mažinti dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba lignoninės vaistininę.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Gydytojas apie tai su Jumis pasikalbės ir paaiškins galimą gydymo riziką ir naudą.

Dažniausios šalutinės reakcijos, stebėtos gydymo vien DOCETAXEL KABI metu, yra raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, plikimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės išopėjimas, viduriavimas ir nuovargis.

Nepageidaujami DOCETAXEL KABI reiškiniai gali sunkėti, jeigu vaistas derinamas su kitais chemoterapijos preparatais.

Lignoninėje atliekamos infuzijos metu gali pasireikšti (daugiau negu 1 iš 10 asmenų) šios alerginės reakcijos:

- veido ir kaklo paraudimas, odos reakcijos, niežulys;
- krūtinės spaudimas, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šalčio krėtimas;
- nugaros skausmas;
- mažas kraujospūdis.

Galimos ir sunkesnės reakcijos.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Gydymo metu lignoninės personalas turi atidžiai stebėti Jūsų būklę. Jeigu kuris nors iš minėtų simptomų jums pasireiškš, nedelsdami jiems pasakykite.

Šalutinis DOCETAXEL KABI poveikis, galintis pasireikšti laikotarpiu tarp infuzijų, išvardytas toliau. Jo dažnis gali skirtis priklausomai nuo kitų kartu vartojamų vaistų.

Labai dažnas (pasireiškia daugiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Infekcinė liga, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), baltųjų kraujo ląstelių (svarbių kovai su infekcija) ar kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Jeigu jis pasireiškia, turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui.
- Alerginės reakcijos tokios, kokios išvardytos anksčiau.
- Apetito nebuvimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Galūnių tirpimo ar dilgčiojimo ir badymo pojūtis arba sąnarių ar raumenų skausmas.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akių uždegimas arba ašarojimo padidėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sekreto tekėjimas iš nosies, nosies ir ryklės uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos gleivinės išopėjimas.
- Skrandžio sutrikimas, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ar vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Nuplikimas: dažniausiai plaukai vėl normaliai pradeda augti. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas) pasireiškė negrįžtamas nuplikimas.
- Delnų ir padų paraudimas ir patinimas, galintis sukelti odos lupimąsi (toks poveikis galimas ir rankų, veido bei kūno odai).
- Nagų spalvos pokytis ar atsilupimas.
- Raumenų gėla ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Mėnesinių pokytis arba nebuvimas.
- Rankų, pėdų ar kojų patinimas.
- Nuovargis arba simptomai, panašūs į gripo.
- Kūno svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Burnos kandidamikozė.
- Dehidracija (vandens netekimas).
- Galvos svaigimas.
- Klausos sutrikimas.
- Kraujospūdžio sumažėjimas, nereguliarus arba dažnas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Ezofagitas (stemplės uždegimas).
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs arba skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (vadinasi, reikės reguliariai atlikinėti kraujo tyrimus).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 100 asmenų)

- Alpulys.
- Injekcijos vietos odos reakcija, venos uždegimas (flebitas) arba patinimas.
- Kraujo krešulių atsiradimas.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplazinis sindromas (kraujo vėžio rūšys).

Retas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 1 000 asmenų)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- 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 ir (arba) magnio kiekio sumažėjimas kraujyje (elektrolitų pusiausvyros sutrikimas).
- Skilvelių aritmija ar skilvelių tachikardija (pasireiškianti neritmišku ir (ar) dažnu širdies plakimu, sunkiu dusuliu, svaiguliu ir (arba) apalpimu). Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkūs. Jei toks poveikis pasireiškia, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Injekcijos vietos reakcija ankstesnės reakcijos vietoje.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ne Hodžkino limfoma (imuninę sistemą pažeidžiantis vėžys) ir kitoks vėžys.
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) (pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. AGEP) (išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinsia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslės kartu su karščiavimu).
- Naviko lizės sindromas yra sunki būklė, nustatoma kraujo tyrimų rezultatų pokyčiais (pvz., padidėjusiu šlapimo rūgšties, kalio ir fosforo kiekiu bei sumažėjusiu kalcio kiekiu) ir kliniškai pasireiškianti, pvz., traukuliais, inkstų nepakankamumu (šlapimo kiekio sumažėjimu ar patamsėjimu) ir širdies ritmo sutrikimais. Jei pasireiškia toks poveikis, apie tai nedelsdami turite pasakyti gydytojui.
- Miozitas (raumenų skausmą ir silpnumą sukeliantis raumenų uždegimas, t. y. jų karštumas, paraudimas ir patinimas).

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 DOCETAXEL KABI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius flakoną, vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaisto suleidus į infuzijų maišelį, reikia nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Paprastai, jei infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus ne ilgiau kaip 6 valandas (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją).

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.

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

DOCETAXEL KABI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevandenis docetakselis. Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 20 mg docetakselio.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbata 80, bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

DOCETAXEL KABI išvaizda ir kiekis pakuotėje

DOCETAXEL KABI koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, bespalvis, šiek tiek gelsvas tirpalas.

6 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas žaliu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 1 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas 1 ml koncentrato flakonas (20 mg docetakselio).

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MM/MMMM}

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO IR VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš pradėdant ruošti DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą svarbu perskaityti visą informaciją apie šią procedūrą

Saugaus darbo rekomendacijos

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio, todėl kaip ir dirbant su visais toksiniais preparatais, tvarkant šį medikamentą ar ruošiant jo tirpalą, reikia laikytis atsargumo. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu jo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio), DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydančio asmuo. Tinkamai paciento dozei parinkti gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato injekciniam tirpalui flakono, pvz., prireikus pavartoti 140 mg docetakselio dozę, reikės 7 ml docetakselio koncentrato injekciniam tirpalui.
- Graduotu švirkštu iš flakono reikia aseptiškai ištraukti reikiamą kiekį koncentrato infuziniam tirpalui.

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Po to šį kiekį reikia vienkartinė injekcija iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkšti į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, reikia naudoti didesnę pagalbinio infuzinio tirpalo tūrį, kad docetakselio koncentracija būtų ne didesnė kaip 0,74 mg/ml.
- Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.
- Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydančio asmuo. Jei tirpalo į infuzijų maišelį suleidžiama laikantis rekomendacijų, žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje docetakselio infuzinis tirpalas išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos trukmės infuziją į veną). Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.
- Kaip ir visus parenteriniu būdu vartojamus medikamentus, prieš vartojant infuzinį tirpalą, reikia jį apžiūrėti. Jei tirpale atsiranda nuosėdų, tirpalo vartoti negalima, jį reikia sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui docetakselis

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, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra DOCETAXEL KABI ir kam jis vartojamas

Šio vaisto pavadinimas yra DOCETAXEL KABI. Bendrinis jo pavadinimas – docetakselis.

Docetakselis yra medžiaga, išskirta iš kukmedžių spyglių.

Docetakselis priklauso priešvėžinių vaistų, vadinamų taksoidais, grupei.

Gydytojas DOCETAXEL KABI Jums gali skirti krūties vėžiui, specialios rūšies (nesmukialasteliniam) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui arba galvos ir kaklo vėžiui gydyti.

- Progresavęs krūties vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu.
- Ankstyvas krūties vėžys, apėmęs limfmazgius, gali būti gydomas DOCETAXEL KABI deriniu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
- Plaučių vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su cisplatina.
- Prostatos vėžys gydomas DOCETAXEL KABI ir prednizono arba prednizolono deriniu.
- Išplitęs (metastazavęs) skrandžio vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.
- Galvos ir kaklo vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.

2. Kas žinotina prieš vartojant DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis yra per mažas;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną gydymo DOCETAXEL KABI ciklą Jums darys kraujo tyrimus, kad galėtų nustatyti, ar pakankamas yra Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis ir ar pakankama kepenų veikla, kad būtų galima vartoti DOCETAXEL KABI. Jeigu baltųjų kraujo ląstelių kiekis sumažėja, dėl to gali pasireikšti karščiavimas arba infekcinė liga.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui, jei atsiranda pilvo skausmas ar jautrumas, viduriavimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujas išmatose arba karščiavimas. Tokie simptomai gali būti pirmieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui, kuris gali būti mirtinas, požymiai. Gydytojas turi nedelsdamas juos įvertinti.

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

Jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į ankstesnį gydymą paklitakseliu, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

Jeigu Jums yra širdies sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

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

Likus parai iki DOCETAXEL KABI infuzijos, Jums gydytojas gali nurodyti vartoti geriamųjų gliukokortikoidų, pvz., deksametazono, ir skirti jų gerti dar 1 – 2 paras po infuzijos, kad iki minimumo sumažėtų po jos galintis pasireikšti šalutinis poveikis, ypač alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas organizme (pvz., rankų, pėdų, kojų patinimas ar kūno svorio padidėjimas).

Gydymo metu Jums gali skirti vartoti kitų vaistų, palaikančių Jūsų kraujo ląstelių kiekį.

Vartojant DOCETAXEL KABI pranešta apie sunkius odos sutrikimus, tokius kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP).

- Galimi SJS ar TEN simptomai yra pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Galimi AGEP simptomai yra išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinusia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslių kartu su karščiavimu.

Jei Jums atsiranda sunkių odos reakcijų arba bet kokių aukščiau paminėtų reakcijų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Jei Jums yra inkstų sutrikimų ar šlapimo rūgšties kiekis kraujyje yra didelis, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui ar slaugytojui prieš gydymo DOCETAXEL KABI pradžia.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra alkoholio. Reikia informuoti gydytoją, jei esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų nepakankamumu. Perskaitykite toliau esantį skyrių „DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio).“

Kiti vaistai ir DOCETAXEL KABI

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikia todėl, kad DOCETAXEL KABI arba kiti vaistai gali sukelti ne tokį poveikį, kokio tikimasi ir Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, DOCETAXEL KABI vartoti DRAUDŽIAMA, nebent galima tik tuo atveju, jei yra būtina.

Negalima pastoti gydymo šiuo vaistu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo, nes DOCETAXEL KABI gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Gydymo DOCETAXEL KABI laikotarpiu kūdikį krūtimi maitinti draudžiama.

Jeigu esate DOCETAXEL KABI gydomas vyras, gydymo metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo negalima apvaisinti partnerės ir būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios, nes docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Gali pasireikšti šalutinis šio vaisto poveikis, galintis bloginti gebėjimą vairuoti, naudoti įrankius ar valdyti mechanizmus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tokiu atveju nevairuokite, nenaudokite įrankių ir nevaldykite mechanizmų nepasitarę su gydytoju, slaugytoju ar ligoninės vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Kiekviename šio vaisto 4 ml flakone yra 1,58 g alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v. Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Alkoholis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali daryti poveikį vaikams ir sukelti mieguistumą bei elgesio pokyčius. Alkoholis taip pat gali daryti poveikį vaikų gebėjimui susikaupti ir dalyvauti fizinėje veikloje.

Jeigu sergate epilepsija arba kepenų ligomis, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Polisorbatai gali daryti poveikį kepenims.

Jeigu sergate kepenų liga, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums į veną sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinis dozavimas

Dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir bendrosios būklės. Jūsų gydytojas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir nustatys dozę, kurią turėsite vartoti.

Vartojimo būdas ir metodas

DOCETAXEL KABI Jums infuzuos į vieną iš venų (intraveninis vartojimas). DOCETAXEL KABI Jums reikės lašinti tik lignoninėje, infuzijos trukmė yra maždaug viena valanda.

Infuzijų dažnis

Paprastai šio vaisto Jums reikia infuzuoti kas 3 savaites.

Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimo duomenų, bendrosios būklės ir reakcijos į DOCETAXEL KABI Jūsų gydytojas gali keisti dozę ir jos vartojimo dažnį. Jei pasireiškia viduriavimas, burnos gleivinės išopėjimas, galūnių tirpimas ar badymas bei dilgčiojimas, arba karščiavimas, labai svarbu informuoti savo gydytoją ir pateikti jam kraujo tyrimo rezultatus. Ši informacija padės jam nustatyti, ar nereikia mažinti dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba lignoninės vaistininę.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Gydytojas apie tai su Jumis pasikalbės ir paaiškins galimą gydymo riziką ir naudą.

Dažniausios šalutinės reakcijos, stebėtos gydymo vien DOCETAXEL KABI metu, yra raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, plikimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės išopėjimas, viduriavimas ir nuovargis.

Nepageidaujami DOCETAXEL KABI reiškiniai gali sunkėti, jeigu vaistas derinamas su kitais chemoterapijos preparatais.

Lignoninėje atliekamos infuzijos metu gali pasireikšti (daugiau negu 1 iš 10 asmenų) šios alerginės reakcijos:

- veido ir kaklo paraudimas, odos reakcijos, niežulys;
- krūtinės spaudimas, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šalčio krėtimas;
- nugaros skausmas;
- mažas kraujospūdis.

Galimos ir sunkesnės reakcijos.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Gydymo metu lignoninės personalas turi atidžiai stebėti Jūsų būklę. Jeigu kuris nors iš minėtų simptomų jums pasireiškš, nedelsdami jiems pasakykite.

Šalutinis DOCETAXEL KABI poveikis, galintis pasireikšti laikotarpiu tarp infuzijų, išvardytas toliau. Jo dažnis gali skirtis priklausomai nuo kitų kartu vartojamų vaistų.

Labai dažnas (pasireiškia daugiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Infekcinė liga, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), baltųjų kraujo ląstelių (svarbių kovai su infekcija) ar kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Jeigu jis pasireiškia, turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui.
- Alerginės reakcijos tokios, kokios išvardytos anksčiau.
- Apetito nebuvimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Galūnių tirpimo ar dilgčiojimo ir badymo pojūtis arba sąnarių ar raumenų skausmas.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akių uždegimas arba ašarojimo padidėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sekreto tekėjimas iš nosies, nosies ir ryklės uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos gleivinės išopėjimas.
- Skrandžio sutrikimas, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ar vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Nuplikimas: dažniausiai plaukai vėl normaliai pradeda augti. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas) pasireiškė negrįžtamas nuplikimas.
- Delnų ir padų paraudimas ir patinimas, galintis sukelti odos lupimąsi (toks poveikis galimas ir rankų, veido bei kūno odai).
- Nagų spalvos pokytis ar atsilupimas.
- Raumenų gėla ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Mėnesinių pokytis arba nebuvimas.
- Rankų, pėdų ar kojų patinimas.
- Nuovargis arba simptomai, panašūs į gripo.
- Kūno svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Burnos kandidamikozė.
- Dehidracija (vandens netekimas).
- Galvos svaigimas.
- Klausos sutrikimas.
- Kraujospūdžio sumažėjimas, nereguliarus arba dažnas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Ezofagitas (stemplės uždegimas).
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs arba skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (vadinasi, reikės reguliariai atlikinėti kraujo tyrimus).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 100 asmenų)

- Alpulys.
- Injekcijos vietos odos reakcija, venos uždegimas (flebitas) arba patinimas.
- Kraujo krešulių atsiradimas.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplazinis sindromas (kraujo vėžio rūšys).

Retas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 1 000 asmenų)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- 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 ir (arba) magnio kiekio sumažėjimas kraujyje (elektrolitų pusiausvyros sutrikimas).
- Skilvelių aritmija ar skilvelių tachikardija (pasireiškianti neritmišku ir (ar) dažnu širdies plakimu, sunkiu dusuliu, svaiguliu ir (arba) apalpimu). Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkūs. Jei toks poveikis pasireiškia, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Injekcijos vietos reakcija ankstesnės reakcijos vietoje.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ne Hodžkino limfoma (imuninę sistemą pažeidžiantis vėžys) ir kitoks vėžys.
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) (pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. AGEP) (išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinsia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslės kartu su karščiavimu).
- Naviko lizės sindromas yra sunki būklė, nustatoma kraujo tyrimų rezultatų pokyčiais (pvz., padidėjusiu šlapimo rūgšties, kalio ir fosforo kiekiu bei sumažėjusiu kalcio kiekiu) ir kliniškai pasireiškianti, pvz., traukuliais, inkstų nepakankamumu (šlapimo kiekio sumažėjimu ar patamsėjimu) ir širdies ritmo sutrikimais. Jei pasireiškia toks poveikis, apie tai nedelsdami turite pasakyti gydytojui.
- Miozitas (raumenų skausmą ir silpnumą sukeliantis raumenų uždegimas, t. y. jų karštumas, paraudimas ir patinimas).

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 DOCETAXEL KABI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius flakoną, vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaisto suleidus į infuzijų maišelį, reikia nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Paprastai, jei infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus ne ilgiau kaip 6 valandas (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją).

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.

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

DOCETAXEL KABI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevandenis docetakselis. Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 20 mg docetakselio.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbata 80, bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

DOCETAXEL KABI išvaizda ir kiekis pakuotėje

DOCETAXEL KABI koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, bespalvis, šiek tiek gelsvas tirpalas.

6 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas mėlynu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 4 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas 4 ml koncentrato flakonas (80 mg docetakselio).

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MM/MMMM}

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO IR VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš pradėdant ruošti DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą svarbu perskaityti visą informaciją apie šią procedūrą

Saugaus darbo rekomendacijos

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio, todėl kaip ir dirbant su visais toksiniais preparatais, tvarkant šį medikamentą ar ruošiant jo tirpalą, reikia laikytis atsargumo. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu jo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio), DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo. Tinkamai paciento dozei parinkti gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato injekciniam tirpalui flakono, pvz., prireikus pavartoti 140 mg docetakselio dozę, reikės 7 ml docetakselio koncentrato injekciniam tirpalui.
- Graduotu švirkštu iš flakono reikia aseptiškai ištraukti reikiamą kiekį koncentrato infuziniam tirpalui.

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Po to šį kiekį reikia vienkartinė injekcija iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkšti į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, reikia naudoti didesnę pagalbinio infuzinio tirpalo tūrį, kad docetakselio koncentracija būtų ne didesnė kaip 0,74 mg/ml.
- Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.
- Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo. Jei tirpalo į infuzijų maišelį suleidžiama laikantis rekomendacijų, žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje docetakselio infuzinis tirpalas išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos trukmės infuziją į veną). Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.
- Kaip ir visus parenteriniu būdu vartojamus medikamentus, prieš vartojant infuzinį tirpalą, reikia jį apžiūrėti. Jei tirpale atsiranda nuosėdų, tirpalo vartoti negalima, jį reikia sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentratas infuziniam tirpalui docetakselis

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, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra DOCETAXEL KABI ir kam jis vartojamas

Šio vaisto pavadinimas yra DOCETAXEL KABI. Bendrinis jo pavadinimas – docetakselis.

Docetakselis yra medžiaga, išskirta iš kukmedžių spyglių.

Docetakselis priklauso priešvėžinių vaistų, vadinamų taksoidais, grupei.

Gydytojas DOCETAXEL KABI Jums gali skirti krūties vėžiui, specialios rūšies (nesmukialąsteliniam) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui arba galvos ir kaklo vėžiui gydyti.

- Progresavęs krūties vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu.
- Ankstyvas krūties vėžys, apėmęs limfmazgius, gali būti gydomas DOCETAXEL KABI deriniu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
- Plaučių vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su cisplatina.
- Prostatos vėžys gydomas DOCETAXEL KABI ir prednizono arba prednizolono deriniu.
- Išplitęs (metastazavęs) skrandžio vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.
- Galvos ir kaklo vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.

2. Kas žinotina prieš vartojant DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis yra per mažas;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną gydymo DOCETAXEL KABI ciklą Jums darys kraujo tyrimus, kad galėtų nustatyti, ar pakankamas yra Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis ir ar pakankama kepenų veikla, kad būtų galima

vartoti DOCETAXEL KABI. Jeigu baltųjų kraujo ląstelių kiekis sumažėja, dėl to gali pasireikšti karščiavimas arba infekcinė liga.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui, jei atsiranda pilvo skausmas ar jautrumas, viduriavimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujas išmatose arba karščiavimas. Tokie simptomai gali būti pirmieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui, kuris gali būti mirtinas, požymiai. Gydytojas turi nedelsdamas juos įvertinti.

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

Jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į ankstesnį gydymą paklitakseliu, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

Jeigu Jums yra širdies sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

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

Likus parai iki DOCETAXEL KABI infuzijos, Jums gydytojas gali nurodyti vartoti geriamųjų gliukokortikoidų, pvz., deksametazono, ir skirti jų gerti dar 1 – 2 paras po infuzijos, kad iki minimumo sumažėtų po jos galintis pasireikšti šalutinis poveikis, ypač alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas organizme (pvz., rankų, pėdų, kojų patinimas ar kūno svorio padidėjimas).

Gydymo metu Jums gali skirti vartoti kitų vaistų, palaikančių Jūsų kraujo ląstelių kiekį.

Vartojant DOCETAXEL KABI pranešta apie sunkius odos sutrikimus, tokius kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP).

- Galimi SJS ar TEN simptomai yra pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Galimi AGEP simptomai yra išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinusia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslės kartu su karščiavimu.

Jei Jums atsiranda sunkių odos reakcijų arba bet kokių aukščiau paminėtų reakcijų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Jei Jums yra inkstų sutrikimų ar šlapimo rūgšties kiekis kraujyje yra didelis, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui ar slaugytojui prieš gydymo DOCETAXEL KABI pradžią.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra alkoholio. Reikia informuoti gydytoją, jei esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų nepakankamumu. Perskaitykite toliau esantį skyrių „DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio).“

Kiti vaistai ir DOCETAXEL KABI

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikia todėl, kad DOCETAXEL KABI arba kiti vaistai gali sukelti ne tokį poveikį, kokio tikimasi ir Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, DOCETAXEL KABI vartoti DRAUDŽIAMA, nebent galima tik tuo atveju, jei yra būtina.

Negalima pastoti gydymo šiuo vaistu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo, nes DOCETAXEL KABI gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Gydymo DOCETAXEL KABI laikotarpiu kūdikį krūtimi maitinti draudžiama.

Jeigu esate DOCETAXEL KABI gydomas vyras, gydymo metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo negalima apvaisinti partnerės ir būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios, nes docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Gali pasireikšti šalutinis šio vaisto poveikis, galintis bloginti gebėjimą vairuoti, naudoti įrankius ar valdyti mechanizmus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tokiu atveju nevairuokite, nenaudokite įrankių ir nevaldykite mechanizmų nepasitarę su gydytoju, slaugytoju ar ligoninės vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Kiekviename šio vaisto 6 ml flakone yra 2,37 g alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v. Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Alkoholis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali daryti poveikį vaikams ir sukelti mieguistumą bei elgesio pokyčius. Alkoholis taip pat gali daryti poveikį vaikų gebėjimui susikaupti ir dalyvauti fizinėje veikloje.

Jeigu sergate epilepsija arba kepenų ligomis, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Polisorbatai gali daryti poveikį kepenims.

Jeigu sergate kepenų liga, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums į veną sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinis dozavimas

Dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir bendrosios būklės. Jūsų gydytojas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir nustatys dozę, kurią turėsite vartoti.

Vartojimo būdas ir metodas

DOCETAXEL KABI Jums infuzuos į vieną iš venų (intraveninis vartojimas). DOCETAXEL KABI Jums reikės lašinti tik lignoninėje, infuzijos trukmė yra maždaug viena valanda.

Infuzijų dažnis

Paprastai šio vaisto Jums reikia infuzuoti kas 3 savaites.

Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimo duomenų, bendrosios būklės ir reakcijos į DOCETAXEL KABI Jūsų gydytojas gali keisti dozę ir jos vartojimo dažnį. Jei pasireiškia viduriavimas, burnos gleivinės išopėjimas, galūnių tirpimas ar badymas bei dilgčiojimas, arba karščiavimas, labai svarbu informuoti savo gydytoją ir pateikti jam kraujo tyrimo rezultatus. Ši informacija padės jam nustatyti, ar nereikia mažinti dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba lignoninės vaistininę.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Gydytojas apie tai su Jumis pasikalbės ir paaiškins galimą gydymo riziką ir naudą.

Dažniausios šalutinės reakcijos, stebėtos gydymo vien DOCETAXEL KABI metu, yra raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, plikimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės išopėjimas, viduriavimas ir nuovargis.

Nepageidaujami DOCETAXEL KABI reiškiniai gali sunkėti, jeigu vaistas derinamas su kitais chemoterapijos preparatais.

Lignoninėje atliekamos infuzijos metu gali pasireikšti (daugiau negu 1 iš 10 asmenų) šios alerginės reakcijos:

- veido ir kaklo paraudimas, odos reakcijos, niežulys;
- krūtinės spaudimas, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šalčio krėtimas;
- nugaros skausmas;
- mažas kraujospūdis.

Galimos ir sunkesnės reakcijos.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Gydymo metu lignoninės personalas turi atidžiai stebėti Jūsų būklę. Jeigu kuris nors iš minėtų simptomų jums pasireikš, nedelsdami jiems pasakykite.

Šalutinis DOCETAXEL KABI poveikis, galintis pasireikšti laikotarpiu tarp infuzijų, išvardytas toliau. Jo dažnis gali skirtis priklausomai nuo kitų kartu vartojamų vaistų.

Labai dažnas (pasireiškia daugiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Infekcinė liga, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), baltųjų kraujo ląstelių (svarbių kovai su infekcija) ar kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Jeigu jis pasireiškia, turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui.
- Alerginės reakcijos tokios, kokios išvardytos anksčiau.

- Apetito nebuvimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Galūnių tirpimo ar dilgčiojimo ir badymo pojūtis arba sąnarių ar raumenų skausmas.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akių uždegimas arba ašarojimo padidėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sekreto tekėjimas iš nosies, nosies ir ryklės uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos gleivinės išopėjimas.
- Skrandžio sutrikimas, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ar vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Nuplikimas: dažniausiai plaukai vėl normaliai pradeda augti. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas) pasireiškė negrįžtamas nuplikimas.
- Delnų ir padų paraudimas ir patinimas, galintis sukelti odos lupimąsi (toks poveikis galimas ir rankų, veido bei kūno odai).
- Nagų spalvos pokytis ar atsilupimas.
- Raumenų gėla ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Mėnesinių pokytis arba nebuvimas.
- Rankų, pėdų ar kojų patinimas.
- Nuovargis arba simptomai, panašūs į gripo.
- Kūno svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Burnos kandidamikozė.
- Dehidracija (vandens netekimas).
- Galvos svaigimas.
- Klausos sutrikimas.
- Kraujospūdžio sumažėjimas, nereguliarus arba dažnas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Ezofagitas (stemplės uždegimas).
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs arba skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (vadinasi, reikės reguliariai atlikinėti kraujo tyrimus).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 100 asmenų)

- Alpulys.
- Injekcijos vietos odos reakcija, venos uždegimas (flebitas) arba patinimas.
- Kraujo krešulių atsiradimas.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplazinis sindromas (kraujo vėžio rūšys).

Retas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 1 000 asmenų)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- 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 ir (arba) magnio kiekio sumažėjimas kraujyje (elektrolitų pusiausvyros sutrikimas).
- Skilvelių aritmija ar skilvelių tachikardija (pasireiškianti neritmišku ir (ar) dažnu širdies plakimu, sunkiu dusuliu, svaiguliu ir (arba) apalpimu). Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkūs. Jei toks poveikis pasireiškia, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Injekcijos vietos reakcija ankstesnės reakcijos vietoje.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ne Hodžkino limfoma (imuninę sistemą pažeidžiantis vėžys) ir kitoks vėžys.
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) (pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. AGEP) (išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinusia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslės kartu su karščiavimu).
- Naviko lizės sindromas yra sunki būklė, nustatoma kraujo tyrimų rezultatų pokyčiais (pvz., padidėjusiu šlapimo rūgšties, kalio ir fosforo kiekiu bei sumažėjusiu kalcio kiekiu) ir kliniškai pasireiškianti, pvz., traukuliais, inkstų nepakankamumu (šlapimo kiekio sumažėjimu ar patamsėjimu) ir širdies ritmo sutrikimais. Jei pasireiškia toks poveikis, apie tai nedelsdami turite pasakyti gydytojui.
- Miozitas (raumenų skausmą ir silpnumą sukeliantis raumenų uždegimas, t. y. jų karštumas, paraudimas ir patinimas).

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 DOCETAXEL KABI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius flakoną, vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaisto suleidus į infuzijų maišelį, reikia nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Paprastai, jei infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus ne ilgiau kaip 6 valandas (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją).

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.

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

DOCETAXEL KABI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevandenis docetakselis. Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 20 mg docetakselio.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbata 80, bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

DOCETAXEL KABI išvaizda ir kiekis pakuotėje

DOCETAXEL KABI koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, bespalvis, šiek tiek gelsvas tirpalas.

6 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas raudonu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 6 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas 6 ml koncentrato flakonas (120 mg docetakselio).

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MM/MMMM}

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO IR VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš pradedant ruošti DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą svarbu perskaityti visą informaciją apie šią procedūrą

Saugaus darbo rekomendacijos

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio, todėl kaip ir dirbant su visais toksiniais preparatais, tvarkant šį medikamentą ar ruošiant jo tirpalą, reikia laikytis atsargumo. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu jo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio), DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo. Tinkamai paciento dozei parinkti gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato injekciniam tirpalui flakono, pvz., prireikus pavartoti 140 mg docetakselio dozę, reikės 7 ml docetakselio koncentrato injekciniam tirpalui.
- Graduotu švirkštu iš flakono reikia aseptiškai ištraukti reikiamą kiekį koncentrato infuziniam tirpalui.

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Po to šį kiekį reikia vienkartinę injekciją iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkšti į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, reikia naudoti didesnį pagalbinio infuzinio tirpalo tūrį, kad docetakselio koncentracija būtų ne didesnė kaip 0,74 mg/ml.
- Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.
- Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo. Jei tirpalo į infuzijų maišelį suleidžiama laikantis rekomendacijų, žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje docetakselio infuzinis tirpalas išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos trukmės infuziją į veną). Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.
- Kaip ir visus parenteriniu būdu vartojamus medikamentus, prieš vartojant infuzinį tirpalą, reikia jį apžiūrėti. Jei tirpale atsiranda nuosėdų, tirpalo vartoti negalima, jį reikia sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentratas infuziniam tirpalui docetakselis

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, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra DOCETAXEL KABI ir kam jis vartojamas

Šio vaisto pavadinimas yra DOCETAXEL KABI. Bendrinis jo pavadinimas – docetakselis.

Docetakselis yra medžiaga, išskirta iš kukmedžių spyglių.

Docetakselis priklauso priešvėžinių vaistų, vadinamų taksoidais, grupei.

Gydytojas DOCETAXEL KABI Jums gali skirti krūties vėžiui, specialios rūšies (nesmukialasteliniam) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui arba galvos ir kaklo vėžiui gydyti.

- Progresavęs krūties vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu.
- Ankstyvas krūties vėžys, apėmęs limfmazgius, gali būti gydomas DOCETAXEL KABI deriniu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
- Plaučių vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su cisplatina.
- Prostatos vėžys gydomas DOCETAXEL KABI ir prednizono arba prednizolono deriniu.
- Išplitęs (metastazavęs) skrandžio vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.
- Galvos ir kaklo vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.

2. Kas žinotina prieš vartojant DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis yra per mažas;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną gydymo DOCETAXEL KABI ciklą Jums darys kraujo tyrimus, kad galėtų nustatyti, ar pakankamas yra Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis ir ar pakankama kepenų veikla, kad būtų galima vartoti DOCETAXEL KABI. Jeigu baltųjų kraujo ląstelių kiekis sumažėja, dėl to gali pasireikšti karščiavimas arba infekcinė liga.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui, jei atsiranda pilvo skausmas ar jautrumas, viduriavimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujas išmatose arba karščiavimas. Tokie simptomai gali būti pirmieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui, kuris gali būti mirtinas, požymiai. Gydytojas turi nedelsdamas juos įvertinti.

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

Jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į ankstesnį gydymą paklitakseliu, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

Jeigu Jums yra širdies sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

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

Likus parai iki DOCETAXEL KABI infuzijos, Jums gydytojas gali nurodyti vartoti geriamųjų gliukokortikoidų, pvz., deksametazono, ir skirti jų gerti dar 1 – 2 paras po infuzijos, kad iki minimumo sumažėtų po jos galintis pasireikšti šalutinis poveikis, ypač alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas organizme (pvz., rankų, pėdų, kojų patinimas ar kūno svorio padidėjimas).

Gydymo metu Jums gali skirti vartoti kitų vaistų, palaikančių Jūsų kraujo ląstelių kiekį.

Vartojant DOCETAXEL KABI pranešta apie sunkius odos sutrikimus, tokius kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP).

- Galimi SJS ar TEN simptomai yra pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Galimi AGEP simptomai yra išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinusia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslių kartu su karščiavimu.

Jei Jums atsiranda sunkių odos reakcijų arba bet kokių aukščiau paminėtų reakcijų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Jei Jums yra inkstų sutrikimų ar šlapimo rūgšties kiekis kraujyje yra didelis, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui ar slaugytojui prieš gydymo DOCETAXEL KABI pradžia.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra alkoholio. Reikia informuoti gydytoją, jei esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų nepakankamumu. Perskaitykite toliau esantį skyrių „DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio).“

Kiti vaistai ir DOCETAXEL KABI

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikia todėl, kad DOCETAXEL KABI arba kiti vaistai gali sukelti ne tokį poveikį, kokio tikimasi ir Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, DOCETAXEL KABI vartoti DRAUDŽIAMA, nebent galima tik tuo atveju, jei yra būtina.

Negalima pastoti gydymo šiuo vaistu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo, nes DOCETAXEL KABI gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Gydymo DOCETAXEL KABI laikotarpiu kūdikį krūtimi maitinti draudžiama.

Jeigu esate DOCETAXEL KABI gydomas vyras, gydymo metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo negalima apvaisinti partnerės ir būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios, nes docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Gali pasireikšti šalutinis šio vaisto poveikis, galintis bloginti gebėjimą vairuoti, naudoti įrankius ar valdyti mechanizmus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tokiu atveju nevairuokite, nenaudokite įrankių ir nevaldykite mechanizmų nepasitarę su gydytoju, slaugytoju ar ligoninės vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Kiekviename šio vaisto 8 ml flakone yra 3,16 g alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v. Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Alkoholis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali daryti poveikį vaikams ir sukelti mieguistumą bei elgesio pokyčius. Alkoholis taip pat gali daryti poveikį vaikų gebėjimui susikaupti ir dalyvauti fizinėje veikloje.

Jeigu sergate epilepsija arba kepenų ligomis, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Polisorbatai gali daryti poveikį kepenims.

Jeigu sergate kepenų liga, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums į veną sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinis dozavimas

Dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir bendrosios būklės. Jūsų gydytojas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir nustatys dozę, kurią turėsite vartoti.

Vartojimo būdas ir metodas

DOCETAXEL KABI Jums infuzuos į vieną iš venų (intraveninis vartojimas). DOCETAXEL KABI Jums reikės lašinti tik lignoninėje, infuzijos trukmė yra maždaug viena valanda.

Infuzijų dažnis

Paprastai šio vaisto Jums reikia infuzuoti kas 3 savaites.

Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimo duomenų, bendrosios būklės ir reakcijos į DOCETAXEL KABI Jūsų gydytojas gali keisti dozę ir jos vartojimo dažnį. Jei pasireiškia viduriavimas, burnos gleivinės išopėjimas, galūnių tirpimas ar badymas bei dilgčiojimas, arba karščiavimas, labai svarbu informuoti savo gydytoją ir pateikti jam kraujo tyrimo rezultatus. Ši informacija padės jam nustatyti, ar nereikia mažinti dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba lignoninės vaistininę.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Gydytojas apie tai su Jumis pasikalbės ir paaiškins galimą gydymo riziką ir naudą.

Dažniausios šalutinės reakcijos, stebėtos gydymo vien DOCETAXEL KABI metu, yra raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, plikimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės išopėjimas, viduriavimas ir nuovargis.

Nepageidaujami DOCETAXEL KABI reiškiniai gali sunkėti, jeigu vaistas derinamas su kitais chemoterapijos preparatais.

Lignoninėje atliekamos infuzijos metu gali pasireikšti (daugiau negu 1 iš 10 asmenų) šios alerginės reakcijos:

- veido ir kaklo paraudimas, odos reakcijos, niežulys;
- krūtinės spaudimas, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šalčio krėtimas;
- nugaros skausmas;
- mažas kraujospūdis.

Galimos ir sunkesnės reakcijos.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Gydymo metu lignoninės personalas turi atidžiai stebėti Jūsų būklę. Jeigu kuris nors iš minėtų simptomų jums pasireiškš, nedelsdami jiems pasakykite.

Šalutinis DOCETAXEL KABI poveikis, galintis pasireikšti laikotarpiu tarp infuzijų, išvardytas toliau. Jo dažnis gali skirtis priklausomai nuo kitų kartu vartojamų vaistų.

Labai dažnas (pasireiškia daugiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Infekcinė liga, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), baltųjų kraujo ląstelių (svarbių kovai su infekcija) ar kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Jeigu jis pasireiškia, turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui.
- Alerginės reakcijos tokios, kokios išvardytos anksčiau.
- Apetito nebuvimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Galūnių tirpimo ar dilgčiojimo ir badymo pojūtis arba sąnarių ar raumenų skausmas.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akių uždegimas arba ašarojimo padidėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sekreto tekėjimas iš nosies, nosies ir ryklės uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos gleivinės išopėjimas.
- Skrandžio sutrikimas, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ar vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Nuplikimas: dažniausiai plaukai vėl normaliai pradeda augti. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas) pasireiškė negrįžtamas nuplikimas.
- Delnų ir padų paraudimas ir patinimas, galintis sukelti odos lupimąsi (toks poveikis galimas ir rankų, veido bei kūno odai).
- Nagų spalvos pokytis ar atsilupimas.
- Raumenų gėla ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Mėnesinių pokytis arba nebuvimas.
- Rankų, pėdų ar kojų patinimas.
- Nuovargis arba simptomai, panašūs į gripo.
- Kūno svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Burnos kandidamikozė.
- Dehidracija (vandens netekimas).
- Galvos svaigimas.
- Klausos sutrikimas.
- Kraujospūdžio sumažėjimas, nereguliarus arba dažnas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Ezofagitas (stemplės uždegimas).
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs arba skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (vadinasi, reikės reguliariai atlikinėti kraujo tyrimus).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 100 asmenų)

- Alpulys.
- Injekcijos vietos odos reakcija, venos uždegimas (flebitas) arba patinimas.
- Kraujo krešulių atsiradimas.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplazinis sindromas (kraujo vėžio rūšys).

Retas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 1 000 asmenų)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- 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 ir (arba) magnio kiekio sumažėjimas kraujyje (elektrolitų pusiausvyros sutrikimas).
- Skilvelių aritmija ar skilvelių tachikardija (pasireiškianti neritmišku ir (ar) dažnu širdies plakimu, sunkiu dusuliu, svaiguliu ir (arba) apalpimu). Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkūs. Jei toks poveikis pasireiškia, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Injekcijos vietos reakcija ankstesnės reakcijos vietoje.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ne Hodžkino limfoma (imuninę sistemą pažeidžiantis vėžys) ir kitoks vėžys.
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) (pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. AGEP) (išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinsia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslės kartu su karščiavimu).
- Naviko lizės sindromas yra sunki būklė, nustatoma kraujo tyrimų rezultatų pokyčiais (pvz., padidėjusiu šlapimo rūgšties, kalio ir fosforo kiekiu bei sumažėjusiu kalcio kiekiu) ir kliniškai pasireiškianti, pvz., traukuliais, inkstų nepakankamumu (šlapimo kiekio sumažėjimu ar patamsėjimu) ir širdies ritmo sutrikimais. Jei pasireiškia toks poveikis, apie tai nedelsdami turite pasakyti gydytojui.
- Miozitas (raumenų skausmą ir silpnumą sukeliantis raumenų uždegimas, t. y. jų karštumas, paraudimas ir patinimas).

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 DOCETAXEL KABI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius flakoną, vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaisto suleidus į infuzijų maišelį, reikia nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Paprastai, jei infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus ne ilgiau kaip 6 valandas (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją).

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.

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

DOCETAXEL KABI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevandenis docetakselis. Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 20 mg docetakselio.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbata 80, bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

DOCETAXEL KABI išvaizda ir kiekis pakuotėje

DOCETAXEL KABI koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, bespalvis, šiek tiek gelsvas tirpalas.

10 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas geltonu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 8 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas 8 ml koncentrato flakonas (160 mg docetakselio).

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MM/MMMM}

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO IR VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš pradėdant ruošti DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą svarbu perskaityti visą informaciją apie šią procedūrą

Saugaus darbo rekomendacijos

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio, todėl kaip ir dirbant su visais toksiniais preparatais, tvarkant šį medikamentą ar ruošiant jo tirpalą, reikia laikytis atsargumo. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu jo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio), DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo. Tinkamai paciento dozei parinkti gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato injekciniam tirpalui flakono, pvz., prireikus pavartoti 140 mg docetakselio dozę, reikės 7 ml docetakselio koncentrato injekciniam tirpalui.
- Graduotu švirkštu iš flakono reikia aseptiškai ištraukti reikiamą kiekį koncentrato infuziniam tirpalui.

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Po to šį kiekį reikia vienkartinė injekcija iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkšti į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, reikia naudoti didesnį pagalbinio infuzinio tirpalo tūrį, kad docetakselio koncentracija būtų ne didesnė kaip 0,74 mg/ml.
- Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.
- Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo. Jei tirpalo į infuzijų maišelį suleidžiama laikantis rekomendacijų, žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje docetakselio infuzinis tirpalas išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos trukmės infuziją į veną).

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.

- Kaip ir visus parenteriniu būdu vartojamus medikamentus, prieš vartojant infuzinį tirpalą, reikia jį apžiūrėti. Jei tirpale atsiranda nuosėdų, tirpalo vartoti negalima, jį reikia sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentratas infuziniam tirpalui docetakselis

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, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra DOCETAXEL KABI ir kam jis vartojamas

Šio vaisto pavadinimas yra DOCETAXEL KABI. Bendrinis jo pavadinimas – docetakselis.

Docetakselis yra medžiaga, išskirta iš kukmedžių spyglių.

Docetakselis priklauso priešvėžinių vaistų, vadinamų taksoidais, grupei.

Gydytojas DOCETAXEL KABI Jums gali skirti krūties vėžiui, specialios rūšies (nesmukialąsteliniam) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui arba galvos ir kaklo vėžiui gydyti.

- Progresavęs krūties vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu.
- Ankstyvas krūties vėžys, apėmęs limfmazgius, gali būti gydomas DOCETAXEL KABI deriniu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
- Plaučių vėžys gali būti gydomas vien DOCETAXEL KABI arba jo deriniu su cisplatina.
- Prostatos vėžys gydomas DOCETAXEL KABI ir prednizono arba prednizolono deriniu.
- Išplitęs (metastazavęs) skrandžio vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.
- Galvos ir kaklo vėžys gydomas DOCETAXEL KABI kartu su cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu.

2. Kas žinotina prieš vartojant DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis yra per mažas;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną gydymo DOCETAXEL KABI ciklą Jums darys kraujo tyrimus, kad galėtų nustatyti, ar pakankamas yra Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis ir ar pakankama kepenų veikla, kad būtų galima

vartoti DOCETAXEL KABI. Jeigu baltųjų kraujo ląstelių kiekis sumažėja, dėl to gali pasireikšti karščiavimas arba infekcinė liga.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui, jei atsiranda pilvo skausmas ar jautrumas, viduriavimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujas išmatose arba karščiavimas. Tokie simptomai gali būti pirmieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui, kuris gali būti mirtinas, požymiai. Gydytojas turi nedelsdamas juos įvertinti.

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

Jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į ankstesnį gydymą paklitakseliu, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

Jeigu Jums yra širdies sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojui.

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

Likus parai iki DOCETAXEL KABI infuzijos, Jums gydytojas gali nurodyti vartoti geriamųjų gliukokortikoidų, pvz., deksametazono, ir skirti jų gerti dar 1 – 2 paras po infuzijos, kad iki minimumo sumažėtų po jos galintis pasireikšti šalutinis poveikis, ypač alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas organizme (pvz., rankų, pėdų, kojų patinimas ar kūno svorio padidėjimas).

Gydymo metu Jums gali skirti vartoti kitų vaistų, palaikančių Jūsų kraujo ląstelių kiekį.

Vartojant DOCETAXEL KABI pranešta apie sunkius odos sutrikimus, tokius kaip Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP).

- Galimi SJS ar TEN simptomai yra pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Galimi AGEP simptomai yra išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinusia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslės kartu su karščiavimu.

Jei Jums atsiranda sunkių odos reakcijų arba bet kokių aukščiau paminėtų reakcijų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Jei Jums yra inkstų sutrikimų ar šlapimo rūgšties kiekis kraujyje yra didelis, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui ar slaugytojui prieš gydymo DOCETAXEL KABI pradžią.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra alkoholio. Reikia informuoti gydytoją, jei esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų nepakankamumu. Perskaitykite toliau esantį skyrių „DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio).“

Kiti vaistai ir DOCETAXEL KABI

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikia todėl, kad DOCETAXEL KABI arba kiti vaistai gali sukelti ne tokį poveikį, kokio tikimasi ir Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, DOCETAXEL KABI vartoti DRAUDŽIAMA, nebent galima tik tuo atveju, jei yra būtina.

Negalima pastoti gydymo šiuo vaistu metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo. Būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 2 mėnesius po jo nutraukimo, nes DOCETAXEL KABI gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Gydymo DOCETAXEL KABI laikotarpiu kūdikį krūtimi maitinti draudžiama.

Jeigu esate DOCETAXEL KABI gydomas vyras, gydymo metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo negalima apvaisinti partnerės ir būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kreiptis dėl spermos užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios, nes docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Gali pasireikšti šalutinis šio vaisto poveikis, galintis bloginti gebėjimą vairuoti, naudoti įrankius ar valdyti mechanizmus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tokiu atveju nevairuokite, nenaudokite įrankių ir nevaldykite mechanizmų nepasitarę su gydytoju, slaugytoju ar ligoninės vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Kiekviename šio vaisto 9 ml flakone yra 3,55 g alkoholio (etanolio), tai atitinka 39,5% m/v. Toks 9 ml dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 88,9 ml alaus ar 35,6 ml vyno.

Alkoholis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali daryti poveikį vaikams ir sukelti mieguistumą bei elgesio pokyčius. Alkoholis taip pat gali daryti poveikį vaikų gebėjimui susikaupti ir dalyvauti fizinėje veikloje.

Jeigu sergate epilepsija arba kepenų ligomis, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

DOCETAXEL KABI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto 1 ml yra 520 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Polisorbatai gali daryti poveikį kepenims.

Jeigu sergate kepenų liga, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums į veną sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinis dozavimas

Dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir bendrosios būklės. Jūsų gydytojas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir nustatys dozę, kurią turėsite vartoti.

Vartojimo būdas ir metodas

DOCETAXEL KABI Jums infuzuos į vieną iš venų (intraveninis vartojimas). DOCETAXEL KABI Jums reikės lašinti tik lignoninėje, infuzijos trukmė yra maždaug viena valanda.

Infuzijų dažnis

Paprastai šio vaisto Jums reikia infuzuoti kas 3 savaites.

Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimo duomenų, bendrosios būklės ir reakcijos į DOCETAXEL KABI Jūsų gydytojas gali keisti dozę ir jos vartojimo dažnį. Jei pasireiškia viduriavimas, burnos gleivinės išopėjimas, galūnių tirpimas ar badymas bei dilgčiojimas, arba karščiavimas, labai svarbu informuoti savo gydytoją ir pateikti jam kraujo tyrimo rezultatus. Ši informacija padės jam nustatyti, ar nereikia mažinti dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba lignoninės vaistininę.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Gydytojas apie tai su Jumis pasikalbės ir paaiškins galimą gydymo riziką ir naudą.

Dažniausios šalutinės reakcijos, stebėtos gydymo vien DOCETAXEL KABI metu, yra raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, plikimas, pykinimas, vėmimas, burnos gleivinės išopėjimas, viduriavimas ir nuovargis.

Nepageidaujami DOCETAXEL KABI reiškiniai gali sunkėti, jeigu vaistas derinamas su kitais chemoterapijos preparatais.

Lignoninėje atliekamos infuzijos metu gali pasireikšti (daugiau negu 1 iš 10 asmenų) šios alerginės reakcijos:

- veido ir kaklo paraudimas, odos reakcijos, niežulys;
- krūtinės spaudimas, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šalčio krėtimas;
- nugaros skausmas;
- mažas kraujospūdis.

Galimos ir sunkesnės reakcijos.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Gydymo metu lignoninės personalas turi atidžiai stebėti Jūsų būklę. Jeigu kuris nors iš minėtų simptomų jums pasireiškš, nedelsdami jiems pasakykite.

Šalutinis DOCETAXEL KABI poveikis, galintis pasireikšti laikotarpiu tarp infuzijų, išvardytas toliau. Jo dažnis gali skirtis priklausomai nuo kitų kartu vartojamų vaistų.

Labai dažnas (pasireiškia daugiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Infekcinė liga, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), baltųjų kraujo ląstelių (svarbių kovai su infekcija) ar kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Jeigu jis pasireiškia, turite nedelsdami pasakyti savo gydytojui.
- Alerginės reakcijos tokios, kokios išvardytos anksčiau.
- Apetito nebuvimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Galūnių tirpimo ar dilgčiojimo ir badymo pojūtis arba sąnarių ar raumenų skausmas.

- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akių uždegimas arba ašarojimo padidėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sekreto tekėjimas iš nosies, nosies ir ryklės uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos gleivinės išopėjimas.
- Skrandžio sutrikimas, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ar vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Nuplikimas: dažniausiai plaukai vėl normaliai pradeda augti. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas) pasireiškė negrįžtamas nuplikimas.
- Delnų ir padų paraudimas ir patinimas, galintis sukelti odos lupimąsi (toks poveikis galimas ir rankų, veido bei kūno odai).
- Nagų spalvos pokytis ar atsilupimas.
- Raumenų gėla ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Mėnesinių pokytis arba nebuvimas.
- Rankų, pėdų ar kojų patinimas.
- Nuovargis arba simptomai, panašūs į gripo.
- Kūno svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 10 asmenų)

- Burnos kandidamikozė.
- Dehidracija (vandens netekimas).
- Galvos svaigimas.
- Klausos sutrikimas.
- Kraujospūdžio sumažėjimas, nereguliarus arba dažnas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Ezofagitas (stemplės uždegimas).
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs arba skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas kraujyje (vadinasi, reikės reguliariai atlikinėti kraujo tyrimus).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 100 asmenų)

- Alpulys.
- Injekcijos vietos odos reakcija, venos uždegimas (flebitas) arba patinimas.
- Kraujo krešulių atsiradimas.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplazinis sindromas (kraujo vėžio rūšys).

Retas (pasireiškia mažiau negu 1 iš 1 000 asmenų)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- 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 ir (arba) magnio kiekio sumažėjimas kraujyje (elektrolitų pusiausvyros sutrikimas).
- Skilvelių aritmija ar skilvelių tachikardija (pasireiškianti neritmišku ir (ar) dažnu širdies plakimu, sunkiu dusuliu, svaiguliu ir (arba) apalpimu). Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkūs. Jei toks poveikis pasireiškia, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Injekcijos vietos reakcija ankstesnės reakcijos vietoje.
- Pacientams, kurie vartoja docetakselio ir kuriems kartu skiriamas tam tikras kitoks vėžio gydymas, gali atsirasti ne Hodžkino limfoma (imuninę sistemą pažeidžiantis vėžys) ir kitoks vėžys.
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) (pūslių atsiradimas, lupimasis ar kraujavimas bet kurioje odos vietoje (įskaitant lūpas, akis, burną, nosį, lytinius organus, plaštakas ar pėdas) su išbėrimu arba be jo. Be to, tuo pat metu gali atsirasti į gripą panašių simptomų, tokių kaip karščiavimas, šaltkrėtis ar raumenų maudimas.
- Ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (angl. AGEP) (išplitęs išbėrimas raudonomis pleiskanotomis dėmėmis su gumbais po ištinusia oda (įskaitant odos raukšles, liemenį ir rankas) ir pūslės kartu su karščiavimu).
- Naviko lizės sindromas yra sunki būklė, nustatoma kraujo tyrimų rezultatų pokyčiais (pvz., padidėjusiu šlapimo rūgšties, kalio ir fosforo kiekiu bei sumažėjusiu kalcio kiekiu) ir kliniškai pasireiškianti, pvz., traukuliais, inkstų nepakankamumu (šlapimo kiekio sumažėjimu ar patamsėjimu) ir širdies ritmo sutrikimais. Jei pasireiškia toks poveikis, apie tai nedelsdami turite pasakyti gydytojui.
- Miozitas (raumenų skausmą ir silpnumą sukeliantis raumenų uždegimas, t. y. jų karštumas, paraudimas ir patinimas).

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 DOCETAXEL KABI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius flakoną, vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaisto suleidus į infuzijų maišelį, reikia nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo.

Paprastai, jei infuzinis tirpalas laikomas žemesnėje, kaip 25 °C temperatūroje, jis išlieka stabilus ne ilgiau kaip 6 valandas (įskaitant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją).

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.

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

DOCETAXEL KABI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bevandenis docetakselis. Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 20 mg docetakselio.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbata 80, bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių), bevandenė citrinų rūgštis (pH reguliuoti).

DOCETAXEL KABI išvaizda ir kiekis pakuotėje

DOCETAXEL KABI koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, bespalvis, šiek tiek gelsvas tirpalas.

10 ml skaidraus, bespalvio I tipo stiklo flakonas, užkimštas *flurotec* gumos kamščiu ir užspaustas oranžiniu nuplėšiamu aliuminio dangteliu. Flakone yra 9 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas 9 ml koncentrato flakonas (180 mg docetakselio).

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MM/MMMM}

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO IR VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš pradėdant ruošti DOCETAXEL KABI infuzinį tirpalą svarbu perskaityti visą informaciją apie šią procedūrą

Saugaus darbo rekomendacijos

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio, todėl kaip ir dirbant su visais toksiniais preparatais, tvarkant šį medikamentą ar ruošiant jo tirpalą, reikia laikytis atsargumo. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jeigu DOCETAXEL KABI koncentrato arba infuzinio tirpalo patenka ant odos, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jeigu jo patenka ant gleivinės, ją būtina nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

Kitų docetakselio vaistų, tiekiamų 2 flakonais (juose yra atitinkamai koncentrato ir tirpiklio), DRAUDŽIAMA vartoti su DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentratu infuziniam tirpalui, tiekiamu tik vienu flakonu.

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrato infuziniam tirpalui prieš vartojimą NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis yra paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Flakoną atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jo tuoj pat neinfuzuojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo. Tinkamai paciento dozei parinkti gali prireikti daugiau nei vieno DOCETAXEL KABI koncentrato injekciniam tirpalui flakono, pvz., prireikus pavartoti 140 mg docetakselio dozę, reikės 7 ml docetakselio koncentrato injekciniam tirpalui.
- Graduotu švirkštu iš flakono reikia aseptiškai ištraukti reikiamą kiekį koncentrato infuziniam tirpalui.

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Po to šį kiekį reikia vienkartinė injekcija iš karto (*vienu smūgiu*) sušvirkšti į 250 ml infuzijų maišelį arba buteliuką, kuriuose yra 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Jei prireikia didesnės nei 190 mg docetakselio dozės, reikia naudoti didesnį pagalbinio infuzinio tirpalo tūrį, kad docetakselio koncentracija būtų ne didesnė kaip 0,74 mg/ml.
- Tirpalą reikia sumaišyti, infuzijų maišelį ar buteliuką sukiojant rankomis.
- Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina ruošti ir skiesti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis bei nedelsiant vartoti. Jei tuoj pat nevartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas gydantis asmuo. Jei tirpalo į infuzijų maišelį suleidžiama laikantis rekomendacijų, žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje docetakselio infuzinis tirpalas išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos trukmės infuziją į veną). Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl bėgant laikui jame gali atsirasti kristalų. Jei jų atsiranda, tirpalo toliau vartoti draudžiama, jį reikia sunaikinti.
- Kaip ir visus parenteriniu būdu vartojamus medikamentus, prieš vartojant infuzinį tirpalą, reikia jį apžiūrėti. Jei tirpale atsiranda nuosėdų, tirpalo vartoti negalima, jį reikia sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

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