

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrato vienos dozės flakone esantis docetakselio (*docetaxelum*) (trihidrato pavidalu) kiekis atitinka 20 mg bevandenio docetakselio. Bevandenio docetakselio koncentracija šiame viskoziniame tirpale – 40 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename vienos dozės tirpiklio flakone yra 13% (m/m) 95% t/t etanolio injekciniame vandenyje (252 mg 95% t/t etanolio).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui.

Koncentratas yra skaidrus, klampus, geltonas arba rudai gelsvas.

Tirpiklis yra bespalvis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

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

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

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

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

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

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

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

Prostatos vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu metastazavusiam kastracijai atspariam prostatos vėžiui gydyti.

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

Skrandžio adenokarcinoma

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

Galvos ir kaklo vėžys

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

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

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

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 infuzuojama per 1 val., kas 3 savaites.

Krūties vėžys

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

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

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžiui gydyti pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, rekomenduojama infuzuoti 75 mg/m² docetakselio, o paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (pastarosios infuzijos trukmė – 30-60 min.). Jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, buvo neveiksminga, tai rekomenduojama vartoti 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

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

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, ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė – 1 – 3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas infuzuojama 750 mg/m² 5-fluorouracilo dozė (infuzijos trukmė yra 24 valandos, pirmoji infuzija pradedama iš karto po cisplatinos infuzijos pabaigos). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites. Prieš cisplatinos infuziją pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo bei sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Kad sumažėtų hematologinių komplikacijų pavojus, būtina profilaktika G-KSF (žr. poskyrį „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

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

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

išsaugoti organus) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 100 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 30 min.-3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 1-4 dieną nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 3 kartus. Po chemoterapijos būtina tolesnė chemoterapija bei gydymas spinduliais.

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

Dozės koregavimas gydymo metu:

Bendros pastabos

Docetakselio infuzuojama tada, kai neutrofilų skaičius yra 1 500/mm³ arba didesnis. Jei chemoterapijos docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę buvo mažesnis kaip 500/mm³, pasireiškė sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, tai kitų gydymo kursų metu šio vaisto dozė mažinama (vietoje 100 mg/m² skiriama 75 mg/m², vietoje 75 mg/m² skiriama 60 mg/m²). Jei, sumažinus dozę iki 60 mg/m², minėtų reakcijų vis vien pasireiškia, gydymą reikia nutraukti.

Pagalbinis krūties vėžio gydymas

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

Kartu vartojant cisplatiną

Jei iš pradžių infuzuota 75 mg/m² docetakselio derinant su cisplatiną, o trombocitų skaičius ankstesnio gydymo kurso metu buvo sumažėjęs iki mažesnio kaip 25.000/mm³, pasireiškė febrilinė neutropenija arba sunkus nehematotoksinis poveikis, tai vėlesnių gydymo kursų metu infuzuojama mažesnė docetakselio dozė – 65 mg/m². Cisplatinos dozė koreguojama kaip nurodyta atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant kapecitabiną

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

Kaip koreguoti trastuzumabo dozę, nurodyta pastarojo preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant cisplatiną ir 5-fluorouracilą:

Jei nepaisant G-KSF vartojimo pasireiškia febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Jei ir toliau kartojasi komplikotos neutropenijos epizodai, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 60 iki 45 mg/m². Pasireiškus 4 laipsnio trombocitopenijai, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Tolimesnių gydymo docetakseliu kursų negalima skirti tol, kol neutrofilų kiekis netaps > 1500 ląstelių/mm³, o trombocitų skaičius > 100000 ląstelių /mm³. Jei toksinis poveikis išlieka ilgai, gydymą būtina nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

Specialios pacientų grupės:

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

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

Vaikų populiacija

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

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

Vyresnio amžiaus žmonės

Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, nėra specialių nurodymų, kaip vartoti šį vaistą vyresnio amžiaus žmonėms.

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

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

Mažesnis kaip $1\ 500/\text{mm}^3$ neutrofilų skaičius iki gydymo.

Sunkus kepenų nepakankamumas (duomenų apie docetakselio vartojimą šia liga sergantiems pacientams nėra, žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

Vartojant docetakselį, taikomos ir kartu vartojamiems vaistams nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Hematologinės reakcijos

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija – neutropenija. Ryškiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo mediana – 7 dienos po vaisto vartojimo, tačiau, jei iki tol taikytas ekstensyvus gydymas, ji gali pasireikšti ir anksčiau. Reikia dažnai tirti visų docetakseliu gydomų pacientų pilnutinį kraujo vaizdą. Kitą docetakselio dozę reikia infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius tampa $1\ 500/\text{mm}^3$ arba didesnis (žr. 4.2 skyrių).

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

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

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

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 reakcijų, ypač pirmosios ir antrosios infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuziją, padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų (veido paraudimo dėl kraujo priplūdimo, lokalių odos reakcijų), infuzijos nutraukti nereikia. Jei pasireiškia sunkių reakcijų, t.y. sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba išplitęs išbėrimas (eritema), būtina nedelsiant nutraukti docetakselio infuziją ir atitinkamai gydyti. Jei buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, pakartotinai docetakselio skirti negalima. 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 atvejų, kai pasireiškė lokali galūnių (delnų ir padų) odos eritema su edema, po to deskvamacija. Aprašyta atvejų, kai pasireiškė sunkių simptomų (bėrimas, po kurio įvyko deskvamacija), dėl kurių teko laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

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

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

Kvėpavimo sistemos sutrikimai

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

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

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

Jei bilirubino koncentracija serume yra didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, tai galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina.

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

Pacientai kurių inkstai pakenkti

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

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

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

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

Kitos atsargumo priemonės

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, itrakonazolo, klaritromicino, indinaviro, nefazodono, nelfinaviro, ritonaviro, sakniviuro, telitromicino ir vorikonazolo) (žr. 4.5 skyrių).

Papildomos atsargumo priemonės taikant pagalbinį krūties vėžio gydymą

Neutropenija su komplikacijomis

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

Virškinimo trakto reakcijos

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

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

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

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių

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

Senyviems pacientams

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant 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 TAXOTERE skiriant skrandžio adenokarcinomai gydyti

Tarp 300 pacientų, kurie sirgo skrandžio vėžiu ir tyrimo metu buvo gydyti TAXOTERE kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje), 74 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, o 4 pacientai - 75 metų ir vyresni. Sunkių nepageidaujamų reiškinių vyresnio amžiaus žmonėms pasireiškė dažniau, nei jaunesniems. Įvairaus sunkumo laipsnio letargija, stomatitas bei su neutropenija susijusi infekcija 65 metų ir vyresniems pacientams pasireiškė $\geq 10\%$ dažniau, negu jaunesniems kaip 65 metų ligoniams.

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

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 13% (m/m) 95% t/t etanolio (alkoholio), t. y. tirpiklio flakone yra iki 252 mg 95% t/t etanolio, tai atitinka 6 ml alaus arba 2,6 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Reikėtų atkreipti dėmesį į galimą poveikį centrinei nervų sistemai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

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

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 savybių apibendrinimas visoms indikacijoms

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

- atitinkamai 1312 ir 121 pacientą, vartojusį 100 mg/m² ir 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.
- 258 pacientą, vartojusį docetakselio kartu su doksorubicinu.
- 406 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su cisplatina.
- 92 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su trastuzumabu.
- 255 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su kapecitabinu.
- 332 pacientus (TAX327), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu ar prednizolonu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 1276 pacientus (744 pacientai TAX 316 ir 532 pacientai GEICAM 9805), vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 300 skrandžio adenokarcinoma sirgusių pacientų, vartojusių docetakselio kartu su cisplatina

- ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 174 ir 251 galvos ir kaklo vėžiu sirgęs pacientas, vartoję docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Šios reakcijos apibūdintos remiantis *NCI* (Nacionalinio vėžio instituto) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (laipsnis 3 = G3; laipsnis 3-4 = G3/4; laipsnis 4 = G4) *COSTART* ir *MedDRA* terminais. Dažnių definicijos: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnai (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retai (nuo $\geq 1/1\ 0000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retai ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

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.

Vartojant docetakselio dažnai pasireiškė toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis.

Imuninės sistemos sutrikimai

Paprastai padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškėdavo per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios, dažniausiai jos būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai pastebėti simptomai buvo paraudimas dėl kraujo priplūdimo, išbėrimas lydimas niežulio arba be jo, krūtinės gniaužimas, nugaros skausmas, dusulys ir karščiavimas ar šaltkrėtis. Sunkių reakcijų metu pasireiškėdavo hipotenzija ir (arba) bronchų spazmas bei išplitęs išbėrimas arba raudonė (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo laikinų odos reakcijų, iš kurių dauguma laikytos lengvomis arba vidutinio sunkumo. Šioms reakcijoms buvo būdingas išbėrimas (lokalizuotas, dažniausiai pėdų ir plaštakų, įskaitant išreikštą

rankų ir pėdų sindromą, rečiau – rankų, veido ir krūtinės), dažnai kartu būdavo niežulys. Paprastai išberdavo per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau atsiradavo sunkių simptomų (išbėrimas, paskui deskvamacija), dėl kurių retais atvejais tekdavo laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkiems nagų pažeidimams būdinga hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmas ir onicholizė.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3-4 laipsnio - 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją; 1,7% lėmė mirtį)	Infekcija, esant 4 laipsnio neutropenijai (3-4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%) Anemija (3-4 laipsnio – 8,9%) Febrilinė neutropenija	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 4,1%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 4%) Disgeuzija(sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija Hipertenzija Kraujavimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (sunkus – 2,7%)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 5,3%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 4%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 4%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 3%)	Vidurių užkietėjimas (sunkus – 0,2%) Pilvo skausmas (sunkus – 1%) Kraujavimas iš virškinimo takto (sunkus – 0,3%)	Ezofagitas (sunkus – 0,4%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Odos reakcija (3-4 laipsnio – 5,9%) Nagų pažeidimai (sunkūs – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčių susilaikymas (sunkus – 6,5%) Astenija (sunki – 11,2%); Skausmas	Infuzijos vietos reakcija Krūtinės skausmas, nesant širdies pažeidimo (sunkus – 0,4%)	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 4%); 3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 3%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 2%)	Tyrimai

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo epizodai esant 3-4 laipsnio trombocitopenijai.

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

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

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su doksorubicinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 7,8%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 91,7%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,4%) Febrilinė neutropenija Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8%)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas Aritmija (nesunki)	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 7,8%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,2%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 5%) Vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,4%) Odos reakcijos (nesunkios)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 1,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 1%)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 51,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 6,9%) Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 2,5%)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 9,6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 7,6%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,4%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 2%)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,7%) Odos reakcija (3-4 laipsnio – 0,2%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki - 0,5%)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 9,9%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,7%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (2,1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (1,3%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (0,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3%)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją karščiuojant ir vartojant antibiotikų) arba neutropeninis sepsis	
Metabolizmo ir mitybos	Anoreksija	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
sutrikimai		
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; disgeuzija; hipostezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas; Konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Limfedema	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dusulys; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas; 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; į gripą panašus sindromas; krūtinės skausmas; šaltkrėtis	Letargija
Tyrimai	Svorio padidėjimas	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 100 mg/m² su trastuzumabu dozę krūties vėžio monoterapijai, aprašymas

Širdies sutrikimai

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su kapecitabinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		Burnos kandidamikoze (3-4 laipsnio – < 1%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 63%) Anemija (3-4 laipsnio – 10%)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 3%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1%) Apetito sumažėjimas	Dehidracija (3-4 laipsnio – 2%)
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – < 1%) Parestezija (3-4 laipsnio – < 1%)	Galvos svaigimas Galvos skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3-4 laipsnio – 2%)	Dusulys (3-4 laipsnio – 1%) Kosulys (3-4 laipsnio – < 1%) Epistaksė (3-4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 18%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 14%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1%) Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 2%) Dispepsija	Viršutinio pilvo aukšto skausmas Burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Rankų ir pėdų sindromas (3-4 laipsnio – 24%) Alopecija (3-4 laipsnio – 6%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 2%)	Dermatitas; Eriteminis išbėrimas (3-4 laipsnio – < 1%) Nagų spalvos pokytis Onicholizė (3-4 laipsnio – 1%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 2%) Artralgija (3-4 laipsnio – 1%)	Galūnių skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Nugaros skausmas (3-4 laipsnio – 1%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 3%) Pireksija (3-4 laipsnio – 1%) Nuovargis arba silpnumas (3-4 laipsnio – 5%) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 1%)	Letargija Skausmas
Tyrimai		Svorio sumažėjimas 3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (9%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,3%)	
Kraujo ir limfinės sistemos	Neutropenija (3-4 laipsnio –	Trombocitopenija (3-4 laipsnio –

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
sutrikimai	32%) Anemija (3-4 laipsnio – 4,9%)	0,6%) Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2%) Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0,6%)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0,3%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3-4 laipsnio – 0%) Dusulys (3-4 laipsnio – 0,6%) Kosulys (3-4 laipsnio – 0%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 2,4%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 1,2%) Stomatitas arba faringitas (3-4 laipsnio – 0,9%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (nesunkūs)	Eksfoliacinis išbėrimas (3-4 laipsnio – 0,3%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija (3-4 laipsnio – 0,3%) Mialgija (3-4 laipsnio – 0,3%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis (3-4 laipsnio – 3,9%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,6%)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 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 ąstos 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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 2,4 %) Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio – 2,6 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 3 %) Neutropenija (3-4 laipsnio – 59,2 %) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 1,6 %) Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio: nenustatyta)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1,5 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0,6 %) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)	Sinkopė (3-4 laipsnio – 0%) Neurotoksiškumas (3-4 laipsnio – 0%) Somnolencija ((3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Sustiprėjęs ašarojimas (3-4 laipsnio < 0,1 %);	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,2 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0 %) Flebitas (3-4 laipsnio – 0 %)	Limfedema (3-4 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys (3-4 laipsnio – 0 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5,0%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 6,0 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4,2 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 3,4 %) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 0,4 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (išliekanti: <3%) Odos pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Nagų pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,4%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 0,7 %) Artralgija (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Amenorėja (3-4 laipsnio – nenustatyta)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 10 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – nenustatyta) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 0,2 %)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Tyrimai		Svorio padidėjimas (3-4 laipsnio – 0 %) arba sumažėjimas (3-4 laipsnio – 0,2 %)	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę adjuvantiniam gydymui kartu su dokсорubicinu ir ciklofosfamidu, pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, 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 TAX316 metu TAC grupėje 26 pacientams (3,5%) ir FAC grupėje 17 pacientų (2,3%) pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Kiekvienoje grupėje visiems pacientams, išskyrus vieną, praėjus daugiau nei 30 dienų po gydymo pabaigos buvo nustatytas SŠN. 2 pacientai TAC grupėje ir 4 pacientai FAC grupėje mirė nuo širdies nepakankamumo.

Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. 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 TAX316 metu 687 pacientams iš 744 (92,3%) TAC grupėje ir 645 pacientams iš 736 (87,6%) FAC grupėje alopecija išliko stebėjimo laikotarpiu, po chemoterapijos pabaigos.

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 pacientėms (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientėms (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 pacientėms (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientėms (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija ir 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.

Su neutropenija susijusios komplikacijos

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

Su neutropenija susijusios komplikacijos, pasireiškusių pacientams, gydytiems naudojant TAC schemą profilaktikai gydymo pradžioje vartojus arba nevartojus G-KSF (GEICAM 9805 tyrimas)

	Be pradinės profilaktikos G-KSF (n = 111) n (%)	Su pradine profilaktika G-KSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (4 laipsnio)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilinė neutropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Su neutropenija susijusi infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija Infekcija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 20,9%); Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 8,8%) Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,3%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Ausies ir labirinto sutrikimai		Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 1,0%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3-4 laipsnio – 19,7%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 16%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 23,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 14,3%)	Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1,0%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,0%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,7%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%)	Išbėrimas ir niežulys (3-4 laipsnio – 0,7%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 0,7%) Odos eksfoliacija (3-4 laipsnio – 0%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 19,0%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 2,3%) Skysčių susilaikymas (sunkus arba pavojingas gyvybei - 1%)	

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

gydymas G-KSF netaikytas (žr. 4.2 skyrių).

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 6,3%) Neutropeninė infekcija		
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 76,3%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 5,2%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas Konjunktyvitas	
Ausies ir labirinto sutrikimai		Klausos susilpnėjimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3-4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3-4 laipsnio – 0,6%)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų sutrikimai (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 4,0%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 2,9%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 0,6%)	Vidurių užkietėjimas Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,6%) Pilvo skausmas Dispepsija Kraujavimas iš virškinimo trakto (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 10,9%)	Odos išbėrimas Odos sausumas Odos eksfoliacija (3-4 laipsnio – 0,6%)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 3,4%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Skysčių susilaikymas Edema		
Tyrimai		Svorio padidėjimas	

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,6%)	Neutropeninė infekcija	
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 12,4%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 4,0%) Febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 12,0%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija (3-4 laipsnio – 0,4%) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,0%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas	Konjunktyvitas
Ausies ir labirinto sutrikimai	Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 2,0%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimai

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 13,9%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 20,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 8,4%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,8%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 12,0%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3-4 laipsnio – 0,8%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%) Kraujavimas iš virškinimo trakto (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%) Odos išbėrimas su niežuliu	Odos sausumas Deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 4,0%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 3,6%) Skysčių susilaikymas (3-4 laipsnio – 1,2%) Edema (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Svorio sumažėjimas		Svorio padidėjimas

Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje pastebėtas nepageidaujamas poveikis

Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)

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

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

Imuninės sistemos sutrikimai

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

Nervų sistemos sutrikimai

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

Akių sutrikimai

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

Ausies ir labirinto sutrikimai

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

Širdies sutrikimai

Aprašyta retų miokardo infarkto atvejų.

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

Aprašyta retų venų tromboembolijos atvejų.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos 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 pasireiškė žarnų nepraeinamumas ir žarnų obstrukcija.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams buvo sisteminės raudonosios vilkligės odos formos, 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. Gauta pranešimų apie tai, kad docetakselio vartojusiems pacientams atsirado į sklerodermiją panašių pokyčių (paprastai prieš tai pasireiškėdavo periferinė limfedema). Gauta pranešimų apie permanentinės alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

Buvo stebėtas injekcijos vietos reakcijos atsinaujinimas (odos reakcijos pasikartojimas ankstesnės

ekstravazacijos vietoje po docetakselio suleidimo kitoje vietoje) ankstesnės ekstravazacijos vietoje (dažnis nežinomas).

Kartu su skysčių susilaikymu ūminių oligurijos ar hipotenzijos epizodų nebuvo. Aprašyta retų dehidratacijos 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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – taksanai, ATC kodas – L01CD 02.

Veikimo mechanizmas

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

TAXOTERE derinys su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (pagalbinis gydymas)

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

Docetakselio vartojimas į limfmazgius metastazavusio tinkamo operuoti krūties vėžio pagalbiniam gydymui 18-70 metų pacientėms, kurių KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) vertinama 80% ar daugiau, pagrįstas daugiacentrio atviro atsitiktinės atrankos tyrimo duomenimis. Atlikus stratifikavimą pagal limfmazgių, kuriuose rasta metastazių, skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 75 mg/m² docetakselio 1 val. po 50 mg/m² doksorubicino ir 500 mg/m² ciklofosfamido (TAC grupė) arba 50 mg/m² doksorubicino, o paskui 500 mg/m² fluorouracilo ir 500 mg/m² ciklofosfamido (FAC grupė). Abu deriniai vartoti kas 3 savaites, iš viso 6 kursas. Docetakselis infuzuotas per 1 val., visi kiti vaistiniai preparatai vartoti intraveninio boliuso būdu pirmąją kurso dieną. Pacientėms, kurioms pasireiškė neutropenija su komplikacijomis (febriline neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija), antrinei profilaktikai skirta G-KSF. TAC grupės pacientės infekcijos profilaktikai gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą 10 dienų nuo 5-os kiekvieno kurso dienos arba atitinkamai kitą antibiotiką. Po paskutinio chemoterapijos kurso abiejų grupių pacientėms, kurioms rasta teigiamų estrogenų ir (ar) progesterono receptorių, skirta 20 mg tamoksifeno per parą iki 5 metų. Pagalbinis spindulinis gydymas skirtas 69% TAC grupės ir 72% FAC grupės pacienčių, remiantis tyrime dalyvavusiose institucijose priimta praktika. Atliktos dvi tarpinės ir viena galutinė analizė. Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 BLSIL atvejų, jos metu stebėjimo laikotarpio mediana buvo 55 mėnesiai. Galutinė analizė atlikta, kai visi pacientai sulaukė 10-ųjų metų stebėjimo laikotarpio vizito (išskyrus atvejus, kai pacientams buvo BLSIL reiškiniai arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos simptomų išgyventas laikotarpis (BLSIL), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (BI).

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

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

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

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

* Mažesnis už 1 rizikos koeficientas rodo, kad vartojant TAC be ligos reiškiniių išgyventas laikotarpis

ir bendras išgyventas laikotarpis buvo ilgesni negu vartojant FAC.

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

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

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

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis be ligos reiškinų išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68, 95 % PI (0,49-0,93), p = 0,01). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 16,5% mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,84, 95% PI (0,65-1,08), p=0,1646). BLSIL duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau stebėta palanki tendencija TAC grupėje.

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, bendras išgyventas laikotarpis (BIL) taip pat buvo ilgesnis TAC grupėje, nes TAC gydytoms pacientėms mirties rizika buvo 24 % mažesnė lyginant su FAC grupe (rizikos koeficientas = 0,76, 95 % PI (0,46-1,26, p = 0,29). Tačiau BIL abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

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

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

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

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

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

Pacienčių pogrūpis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinų išgyventas laikotarpis	
		Rizikos koeficientas*	95 % PI
Bendras	539	0,68	0,49-0,93
1 amžiaus kategorija			
<50 metai	260	0,67	0,43-1,05
≥50 metai	279	0,67	0,43-1,05
2 amžiaus kategorija			
<35 metai	42	0,31	0,11-0,89
≥35 metai	497	0,73	0,52-1,01
Hormonų receptoriai			
Neigiami	195	0,7	0,45-1,1
Teigiami	344	0,62	0,4-0,97
Naviko dydis			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologinis laipsnis			
1 laipsnis (įskaitant neįvertinamą laipsnį)	64	0,79	0,24-2,6
2 laipsnis	216	0,77	0,46-1,3
3 laipsnis	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzė			
Premenopauzė	285	0,64	0,40-1
Pomenopauzė	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Rizikos koeficientas (TAC/FAC) (95% PI)	p-reikšmė
Pogrūpiai				
Santykinis indikacijos chemoterapijai atitikimas ^a				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Taip	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

FAC = 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI = pasikliautinis intervalas; ER = estrogenų receptoriai

PR = progesterono receptoriai

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

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

Monoterapija TAXOTERE

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

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

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

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

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

Nors pagrindinė vertinamoji baigtis (bendras atsako dažnis) nesiskyrė (32% ir 25%, $p = 0,10$), docetakselis pailgino laikotarpio iki ligos progresavimo medianą (24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; $p < 0,01$) bei išgyvento laikotarpio medianą (15,3 mėnesio ir 12,7 mėnesio; $p = 0,03$).

Pacientams, kuriems taikyta monoterapija docetakseliu, dažniau pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (55,4%), palyginti su vartojusiais paklitakselio (23,0%).

TAXOTERE derinys su doksorubicinu

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

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

Šio tyrimo metu AT grupės tiriamosioms dažniau negu AC grupės pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (33,3% ir 10%), infekcija (8% ir 2,4%), viduriavimas (7,5% ir 1,4%), astenija (8,5% ir 2,4%), skausmas (2,8% ir 0%). Kita vertus, AC grupės tiriamosioms dažnesnė buvo sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus kardiotoksinis poveikis: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliučios kairiojo skilvelio

ištūmimo frakcijos sumažėjimas 20% ar daugiau (13,1% ir 6,1%), absoliučios kairiojo skilvelio ištūmimo frakcijos sumažėjimas 30% ar daugiau (6,2% ir 1,1%). Dėl vaistų toksinio poveikio mirė 1 AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir 4 AC grupės pacientės (1 ištiko sepsinis šokas, 3 – stazinis širdies nepakankamumas). Abiejų grupių tiriamųjų gyvenimo kokybė (remiantis *EORTC* klausimų rinkiniu) gydymo bei vėlesnio stebėjimo laikotarpiu buvo panaši ir stabili.

TAXOTERE derinys su trastuzumabu

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

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

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

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

² Apskaičiuotoji išgyvento laikotarpio mediana.

TAXOTERE derinys su kapecitabinu

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

Su jau gydytais pacientais atliktas III fazės tyrimas parodė, kad, vartojant docetakselį 75 mg/m² dozėmis, laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis negu apsiribojus

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

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

TAXOTERE derinys su platinos preparatais pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta

III fazės tyrime dalyvavo 1218 pacientų, sirgusių neoperuojamu IIIB ar IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Jų KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) įvertinta 70% arba geriau, šiol ligos chemoterapija anksčiau jiems netaikyta. Tyrimo dalyviai buvo atsitiktinai parinkti vartoti: 1) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) ir paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (infuzijos trukmė – 30-60 min.), kas 3 savaites; 2) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) kartu su karboplatina [plotas po kreive (AUC) – 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.], kas 3 savaites; arba 3) 25 mg/m² vinorelbino per 6-10 min. (1, 8, 15 ir 22 kurso dienomis), o paskui 100 mg/m² cisplatinos (1 kurso dieną), kas 4 savaites.

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

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

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

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

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

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, saugumas ir veiksmingumas metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams vertintas atliekant atsitiktinės atrankos daugiacentrį III fazės tyrimą (TAX 327). Iš viso 1006 pacientai, kurių KPS ≥ 60,

buvo atsitiktinai paskirstyti į šias gydymo grupes:

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

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

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

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

†Stratifikuotas logaritminio rango testas

*Statistinio reikšmingumo lygmuo = 0,0175

**PSA – prostatos specifinis antigenas

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

Statistinių bendros gyvenimo kokybės skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta.

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 atsitiktinems imtims priskirtų pacientų 1 086 (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 gydomojo 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 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 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 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 % pasikliautiniai intervalai (PI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Docetakselio ir kontrolinės grupėse veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžių 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*	< 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: 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 nulemtu 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 nulemtu klinikinės būklės blogėjimo tyrėjo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

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

Docetakselio veiksmingumas gydant skrandžio adenokarcinoma sergančius pacientus:

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

*Nestratifikuotas logaritminio rango testas

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

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

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

Galvos ir kaklo vėžys

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

Docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX323). Šio tyrimo metu 358 neoperuojamu lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš

dviejų gydymo grupių. Docetakselio grupės pacientams skirta 75 mg/m² docetakselio (T), po to 75 mg/m² cisplatinos (P), po to 5 dienas nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 750 mg/m²). Jei po 2 kursų pasireiškė bent minimali reakcija (dviem kryptimis išmatuoto naviko dydis sumažėjo ≥ 25%), tokie gydymo kursai buvo kartojami kas 3 savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas gydymas spinduliais (RT), atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (TPF/RT). Palyginamosios grupės pacientams skirta 100 mg/m² cisplatinos ir po to 5 dienas 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²) (PF schema). Jei po 2 gydymo ciklų buvo gauta bent minimali reakcija (≥ 25% sumažėjo naviko dydis, jį matuojant dviejose dimensijose), tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas lokalus gydymas spinduliais, atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (PF/RT): spinduliuota įprastinėmis frakcijomis (1,8 – 2,0 kartą per parą 5 dienas per savaitę, suminė dozė 66 – 70 Gy) arba taikyta pagreitinto ar hiperfrakcionuoto gydymo spinduliais schema (du kartus per parą, 5 dienas per savaitę, minimali pertrauka tarp seansų - 6 valandos). Taikant pagreintą schemą, rekomenduojama bendra dozė buvo 70 Gy, taikant hiperfrakcionuotą schemą – 74 Gy. Baigus chemoterapiją, navikas galėjo būti pašalintas operuojant (prieš gydymą spinduliais arba po jo). TPF grupės pacientai profilaktikai vartodavo antibiotikų: po 500 mg geriamo ciprofloksacino du kartus per parą 10 dienų (preparato būdavo pradėdama vartoti 5 kiekvieno kurso dieną). Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (PLBLP) (pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis) buvo reikšmingai ilgesnis TPF grupėje nei PF grupėje, p = 0,0042 (PLBLP mediana atitinkamai 11,4 ir 8,3 mėnesio, bendra pacientų stebėjimo mediana 33,7 mėnesio). Bendro išgyvenamumo mediana irgi buvo reikšmingai didesnė TPF grupėje nei PF grupėje (atitinkamai 18,6 ir 14,5 mėnesi). Mirties pavojus sumažėjo 28% (p = 0,0128). Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje:

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

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausias bendras atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Geriausias bendras atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Atsako į chemoterapiją ± radioterapiją trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Docetakselis + Cisplatina + 5-FU pranašumo rizikos santykis yra mažesnis, negu 1
*Cox modelis (atsižvelgiant į pirminio auglio vietą, T ir N klinikinės stadijos ir *PSWHO*)
**Logrank testas
*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus

Gyvenimo kokybės parametrai

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

Klinikinio poveikio parametrai

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

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

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX 324) docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam lokaliai progresavusiu plokščialąsteliu galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX324). Šio tyrimo metu 501 lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Tyrime dalyvavusiems pacientams naviko rezekcija buvo techniškai neįmanoma, chirurginio gydymo sėkmės tikimybė buvo labai maža, siekta išsaugoti organus. Veiksmingumas ir saugumas vertinti atsižvelgiant tik į išgyvenamumą apimančias vertinamąsias baigtis, o organų išsaugojimas formaliai nevertintas. Docetakselio grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² docetakselio (T), po to 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-4 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²) (TPF schema). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (TPF/CRT). Palyginamosios grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-5 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (PF/CRT).

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

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

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

Docetakselis +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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio 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

Per 1 val. infuzavus 100 mg/m² docetakselio, didžiausia jo koncentracija plazmoje būna vidutiniškai 3,7 μ g/ml, AUC – 4,6 val. \times μ g/ml. Vidutinis suminis organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris – 113 litrų. Suminis skirtingų asmenų organizmo klirensas įvairuoja maždaug 50%. Daugiau kaip 95% docetakselio būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Eliminacija

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

Specialios grupės

Amžius ir lytis

Populiacinė docetakselio farmakokinetikos analizė atlikta su 577 pacientais. Modeliu nustatyti labai panašūs farmakokinetikos parametrai kaip I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nepriklausė nuo paciento amžiaus ir lyties.

Kepenų pakenkimas

23 pacientų kepenų funkcija, sprendžiant pagal klinikinius cheminius rodmenis, buvo lengvai arba vidutiniškai pakenkta (ALT, AST koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 1,5 karto arba daugiau, šarminės fosfatazės – 2,5 karto arba daugiau). Docetakselio suminis klirensas šių pacientų organizme buvo vidutiniškai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

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

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

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

Kapecitabinas

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

Cisplatina

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

Cisplatina ir 5-fluorouracilas

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

Prednizonas ir deksametazonas

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

Prednizonas

Prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Docetakselio potencialus kancerogeninis poveikis netirtas.

Mikrobranduolių ir chromosomų aberacijos testai su CHO-K1 (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.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Koncentrato flakonas:
Polisorbatas 80
Citrinų rūgštis

Tirpiklio flakonas:
95% etanolis
Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

- 2 metai.
- Mišininis tirpalas. Mišiniame tirpale yra 10 mg/ml docetakselio. Paruoštą mišininį tirpalą reikia vartoti nedelsiant, tačiau nustatyta, kad nuo 2 °C iki 8 °C arba kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje laikomo mišininio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val.
- Infuzinis tirpalas. Kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje reikia suvartoti per 4 val.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C ir ne žemesnėje kaip 2 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Pakuotėje yra:
- 1 vienos dozės koncentrato flakonas;
- 1 vienos dozės tirpiklio flakonas.

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakonas

7 ml tūrio skaidraus stiklo I tipo flakonas su žaliu nuplėšiamu gaubteliu.

Šiame flakone yra 0,5 ml 40 mg/ml koncentracijos docetakselio tirpalo polisorbate 80 (pripildymas – 24,4 mg/0,61 ml). Toks tūris nustatytas TAXOTERE kūrime metu norint kompensuoti skysčio kiekį,

prarandamą ruošiant mišinį dėl putojimo, adhezijos prie sienelių ir “negyvojo tūrio”. Didesnis pripildymas užtikrina, kad, atskiedus vaistą visu pateiktu tirpiklio flakono turiniu, susidarys bent 2 ml mišinio, kurį galima ištraukti (docetakselio koncentracija jame – 10 mg/ml). Tai atitinka nurodytą TAXOTERE kiekį flakone – 20 mg/0,5 ml.

Tirpiklio flakonas

7 ml skaidraus stiklo I tipo flakonas su permatomu bespalviu nuplėšiamu gaubteliu.

Tirpiklio flakone yra 1,5 ml 13% masės masei 95% etanolio injekciniame vandenyje (pripildymas – 1,98 ml). Supylus visą tirpiklio flakono turinį į 20 mg/0,5 ml TAXOTERE koncentrato infuziniam tirpalui ruošti flakoną, docetakselio koncentracija gautajame mišinyje būna 10 mg/ml.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

TAXOTERE yra preparatas nuo vėžio. Jo (kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių) tirpalus ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštinėmis.

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

Ruošimas intraveniniam vartojimui

a) TAXOTERE mišininio tirpalo ruošimas (docetakselio koncentracija – 10 mg/ml)

Jei flakonai laikomi šaldytuve, tai reikiamą TAXOTERE dėžučių skaičių prieš vartojant reikia palaikyti kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje 5 min.

Pavertus TAXOTERE skirto tirpiklio flakoną, aseptinėmis sąlygomis švirkštu su adata ištraukiamas visas jo turinys.

Visas švirkšto turinys sušvirkščiamas į atitinkamą TAXOTERE flakoną.

Ištraukus švirkštą su adata, flakonas bent 45 sek. vartomas rankose, kad jo turinys susimaišytų (flakono kratyti negalima).

Mišinio flakoną reikia palaikyti 5 min. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje, po to patikrinti, ar tirpalas skaidrus ir homogeniškas (putojimas yra normalus reiškinys net jeigu praėjo 5 min. Jis priklauso nuo vaisto sudėtyje esančio polisorbato 80).

Mišininiame tirpale yra 10 mg/ml docetakselio. Paruoštą mišininį tirpalą reikia vartoti nedelsiant, tačiau nustatyta, kad nuo 2 °C iki 8 °C arba kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje laikomo mišininio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val.

b) Infuzinio tirpalo ruošimas

Norint gauti reikiamą dozę, gali prireikti daugiau kaip vieno flakono mišinio. Apskaičiavus reikiamą dozę mg, graduotais švirkštais su adatomis iš reikiamo flakonų skaičiaus aseptinėmis sąlygomis ištraukiamas atitinkamas mišinio (docetakselio koncentracija – 10 mg/ml) tūris. Pavyzdžiui, norint gauti 140 mg docetakselio, reikia 14 ml mišininio tirpalo.

Reikiamas mišinio tūris sušvirkščiamas į 250 ml 5% gliukozės arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinio tirpalo, esančio infuziniame maišelyje arba buteliuke.

Jei reikia didesnės kaip 200 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukiojant rankose.

TAXOTERE infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. Aseptinėmis sąlygomis jis infuzuojamas per 1 val. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje, įprastoje šviesoje.

TAXOTERE mišininį tirpalą ir infuzinį tirpalą (kaip ir kitus parenteralinius preparatus) prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jei yra nuosėdų, tirpalo vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1995 m. lapkričio 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. sausio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrato vienos dozės flakone esantis docetakselio (*docetaxelum*) (trihidrato pavidalu) kiekis atitinka 80 mg bevandenio docetakselio. Bevandenio docetakselio koncentracija šiame viskoziniame tirpale – 40 mg/ml.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekviename vienos dozės tirpiklio flakone yra 13% (m/m) 95% t/t etanolio injekciniame vandenyje (932 mg 95% t/t etanolio).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui.

Koncentratas yra skaidrus, klampus, geltonas arba rudai gelsvas.

Tirpiklis yra bespalvis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

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

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

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

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

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

TAXOTERE vartojamas kartu su trastuzumabu metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, jei nustatyta naviko HER-2 hiperekspresija, o metastazavusio vėžio chemoterapija anksčiau netaikyta.

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

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

Prostatos vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu metastazavusiam kastracijai atspariam prostatos vėžiui gydyti.

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

Skrandžio adenokarcinoma

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

Galvos ir kaklo vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu neoperuojamo lokaliai pažengusio galvos ir kaklo plokščialąstelinio vėžio įvadiniam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

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

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

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 infuzuojama per 1 val., kas 3 savaites.

Krūties vėžys

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

Lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti rekomenduojama docetakselio dozė

monoterapijai – 100 mg/m². Pirmosios eilės gydymui 75 mg/m² docetakselio derinama su 50 mg/m² doksorubicino.

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžiui gydyti pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, rekomenduojama infuzuoti 75 mg/m² docetakselio, o paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (pastarosios infuzijos trukmė – 30-60 min.). Jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, buvo neveiksminga, tai rekomenduojama vartoti 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

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

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, ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė – 1 – 3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas infuzuojama 750 mg/m² 5-fluorouracilo dozė (infuzijos trukmė yra 24 valandos, pirmoji infuzija pradedama iš karto po cisplatinos infuzijos pabaigos). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites. Prieš cisplatinos infuziją pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo bei sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Kad sumažėtų hematologinių komplikacijų pavojus, būtina profilaktika G-KSF (žr. poskyrį „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

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

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

valandą, po to sulašinama 100 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 30 min.-3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 1-4 dieną nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 3 kartus. Po chemoterapijos būtina tolesnė chemoterapija bei gydymas spinduliais.

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

Dozės koregavimas gydymo metu:

Bendros pastabos

Docetakselio infuzuojama tada, kai neutrofilų skaičius yra 1 500/mm³ arba didesnis. Jei chemoterapijos docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę buvo mažesnis kaip 500/mm³, pasireiškė sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, tai kitų gydymo kursų metu šio vaisto dozė mažinama (vietoje 100 mg/m² skiriama 75 mg/m², vietoje 75 mg/m² skiriama 60 mg/m²). Jei, sumažinus dozę iki 60 mg/m², minėtų reakcijų vis vien pasireiškia, gydymą reikia nutraukti.

Pagalbinis krūties vėžio gydymas

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

Kartu vartojant cisplatiną

Jei iš pradžių infuzuota 75 mg/m² docetakselio derinant su cisplatiną, o trombocitų skaičius ankstesnio gydymo kurso metu buvo sumažėjęs iki mažesnio kaip 25.000/mm³, pasireiškė febrilinė neutropenija arba sunkus nehematotoksinis poveikis, tai vėlesnių gydymo kursų metu infuzuojama mažesnė docetakselio dozė – 65 mg/m². Cisplatinos dozė koreguojama kaip nurodyta atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant kapecitabiną

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

Kaip koreguoti trastuzumabo dozę, nurodyta pastarojo preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant cisplatiną ir 5-fluorouracilą

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

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

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

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

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

Specialios pacientų grupės:

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

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

Vaikų populiacija

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

TAXOTERE 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.

Vyresnio amžiaus žmonės

Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, nėra specialių nurodymų, kaip vartoti šį vaistą vyresnio amžiaus žmonėms.

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

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

Mažesnis kaip $1\ 500/\text{mm}^3$ neutrofilų skaičius iki gydymo.

Sunkus kepenų nepakankamumas (duomenų apie docetakselio vartojimą šia liga sergantiems pacientams nėra, žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

Vartojant docetakselį, taikomos ir kartu vartojamiems vaistams nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Hematologinės reakcijos

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija – neutropenija. Ryškiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo mediana – 7 dienos po vaisto vartojimo, tačiau, jei iki tol taikytas ekstensyvus gydymas, ji gali pasireikšti ir anksčiau. Reikia dažnai tirti visų docetakseliu gydomų pacientų pilnutinį kraujo vaizdą. Kitą docetakselio dozę reikia infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius tampa $1\ 500/\text{mm}^3$ arba didesnis (žr. 4.2 skyrių).

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

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

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

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 ciklą 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 reakcijų, ypač pirmosios ir antrosios infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuziją, padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų (veido paraudimo dėl kraujo priplūdimo, lokalių odos reakcijų), infuzijos nutraukti nereikia. Jei pasireiškia sunkių reakcijų, t.y. sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba išplitęs išbėrimas (eritema), būtina nedelsiant nutraukti docetakselio infuziją ir atitinkamai gydyti. Jei buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, pakartotinai docetakselio skirti negalima. 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 atvejų, kai pasireiškė lokali galūnių (delnų ir padų) odos eritema su edema, po to deskvamacija. Aprašyta atvejų, kai pasireiškė sunkių simptomų (bėrimas, po kurio įvyko deskvamacija), dėl kurių teko laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

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

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

Kvėpavimo sistemos sutrikimai

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

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

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

Jei bilirubino koncentracija serume yra didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, tai galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Jei ALT ir (arba) AST koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba,

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

Pacientai, kurių inkstai pakenkti

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

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

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

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

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 iširti 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.

Kitos atsargumo priemonės

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, itrakonazolo, klaritromicino, indinaviro, nefazodono, nelfinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino ir vorikonazolo) (žr. 4.5 skyrių).

Papildomos atsargumo priemonės taikant pagalbinį krūties vėžio gydymą

Neutropenija su komplikacijomis

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

Virškinimo trakto reakcijos

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

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

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

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių

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

Senyviems pacientams

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant 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 TAXOTERE skiriant skrandžio adenokarcinomai gydyti

Tarp 300 pacientų, kurie sirgo skrandžio vėžiu ir tyrimo metu buvo gydyti TAXOTERE kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje), 74 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, o 4 pacientai - 75 metų ir vyresni. Sunkių nepageidaujamų reiškinių vyresnio amžiaus žmonėms pasireiškė dažniau, nei jaunesniems. Įvairaus sunkumo laipsnio letargija, stomatitas bei su neutropenija susijusi infekcija 65 metų ir vyresniems pacientams pasireiškė $\geq 10\%$ dažniau, negu jaunesniems kaip 65 metų ligoniams.

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

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 13% (m/m) 95% t/t etanolio (alkoholio), t. y. tirpiklio flakone yra iki 932 mg 95% t/t etanolio, tai atitinka 23 ml alaus arba 9,5 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Reikėtų atkreipti dėmesį į galimą poveikį centrinei nervų sistemai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Jei kartu vartojama CYP3A4 inhibitorių, dėl sumažėjusio metabolizmo gali padidėti docetakselio nepageidaujamų reakcijų dažnis. Jei būtina kartu vartoti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo, 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 inhibitoriais metu gali reikėti koreguoti docetakselio dozę (žr. 4.4 skyrių). Farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo 7 pacientai, metu reikšmingai (49%) sumažėjo kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu vartojamo docetakselio klirensas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

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

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 savybių apibendrinimas visoms indikacijoms

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

- atitinkamai 1312 ir 121 pacientą, vartojusį 100 mg/m² ir 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.
- 258 pacientą, vartojusį docetakselio kartu su doksorubicinu.
- 406 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su cisplatina.
- 92 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su trastuzumabu.
- 255 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su kapecitabinu.
- 332 pacientus (TAX327), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu ar prednizolonu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 1276 pacientus (744 pacientai TAX 316 ir 532 pacientai GEICAM 9805), vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 300 skrandžio adenokarcinoma sirgusių pacientų, vartojusių docetakselio kartu su cisplatina

- ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 174 ir 251 galvos ir kaklo vėžiu sirgęs pacientas, vartoję TAXOTERE kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

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

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Vartojant vien docetakselio, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos – neutropenija, kuri būdavo laikina ir nekumuliuo (laikotarpio, po kurio neutrofilų skaičius buvo mažiausias, mediana buvo 7 dienos po vaisto vartojimo, sunkios neutropenijos (neutrofilų mažiau kaip $500/\text{mm}^3$) trukmės mediana – 7 dienos), anemija, alopecija, pykinimas, vėmimas, stomatitas, viduriavimas ir astenija. Nepageidaujamų docetakselio reiškinų sunkumas gali padidėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių preparatų.

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

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

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 6 gydymo ciklų 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.

Vartojant docetakselio dažnai pasireiškė toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis.

Imuninės sistemos sutrikimai

Paprastai padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškėdavo per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios, dažniausiai jos būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai pastebėti simptomai buvo paraudimas dėl kraujo priplūdimo, išbėrimas lydimas niežulio arba be jo, krūtinės gniaužimas, nugaros skausmas, dusulys ir karščiavimas ar šaltkrėtis. Sunkių reakcijų metu pasireiškėdavo hipotenzija ir (arba) bronchų spazmas bei išplitęs išbėrimas arba raudonė (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo laikinų odos reakcijų, iš kurių dauguma laikytos lengvomis arba vidutinio sunkumo. Šioms reakcijoms buvo būdingas išbėrimas (lokalizuotas, dažniausiai pėdų ir plaštakų, įskaitant išreikštą rankų ir pėdų sindromą, rečiau – rankų, veido ir krūtinės), dažnai kartu būdavo niežulys. Paprastai išbėdavo per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau atsirasdavo sunkių simptomų (išbėrimas, paskui deskvamacija), dėl kurių retais atvejais tekdavo laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio

vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkiems nagų pažeidimams būdinga hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmas ir onicholizė.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3-4 laipsnio - 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją; 1,7% lėmė mirtį)	Infekcija, esant 4 laipsnio neutropenijai (3-4 laipsnio - 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio - 76,4%) Anemija (3-4 laipsnio - 8,9%) Febrilinė neutropenija	Trombocitopenija (4 laipsnio - 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio - 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio - 4,1%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio - 4%) Disgeuzija (sunki - 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio - 0,7%)	Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija Hipertenzija Kraujavimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (sunkus - 2,7%)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio - 5,3%) Viduriavimas (3-4 laipsnio - 4%) Pykinimas (3-4 laipsnio - 4%) Vėmimas (3-4 laipsnio - 3%)	Vidurių užkietėjimas (sunkus - 0,2%) Pilvo skausmas (sunkus - 1%) Kraujavimas iš virškinimo takto (sunkus - 0,3%)	Ezofagitas (sunkus - 0,4%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Odos reakcija (3-4 laipsnio – 5,9%) Nagų pažeidimai (sunkūs – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčių susilaikymas (sunkus – 6,5%) Astenija (sunki – 11,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija Krūtinės skausmas, nesant širdies pažeidimo (sunkus – 0,4%)	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 4%); 3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 3%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 2%)	

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo epizodai esant 3-4 laipsnio trombocitopenijai.

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

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

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su doksorubicinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 7,8%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 91,7%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,4%) Febrilinė neutropenija Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8%)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas Aritmija (nesunki)	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 7,8%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,2%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 5%) Vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,4%) Odos reakcijos (nesunkios)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 1,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 1%) 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 1%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m²su cisplatina doze nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 51,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 6,9%) Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 9,6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 7,6%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,4%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 2%)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,7%) Odos reakcija (3-4 laipsnio – 0,2%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 0,5%)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 9,9%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,7%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (2,1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (1,3%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (0,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3%)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją karščiuojant ir vartojant antibiotikų) arba neutropeninis sepsis	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; disgeuzija; hipoestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas Konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Limfedema	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dusulys; 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; į gripą panašus sindromas; krūtinės skausmas; šaltkrėtis	Letargija
Tyrimai	Svorio padidėjimas	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 100 mg/m² su trastuzumabu dozę krūties vėžio monoterapijai, aprašymas

Širdies sutrikimai

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su kapecitabinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		Burnos kandidamikozė (3-4 laipsnio – < 1%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 63%)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 3%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	Anemija (3-4 laipsnio – 10%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1%) Apetito sumažėjimas	Dehidracija (3-4 laipsnio – 2%)
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – < 1%) Parestezija (3-4 laipsnio – < 1%)	Galvos svaigimas Galvos skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3-4 laipsnio – 2%)	Dusulys (3-4 laipsnio – 1%) Kosulys (3-4 laipsnio – <1%) Epistaksė (3-4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 18%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 14%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1%) Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 2%) Dispepsija	Viršutinio pilvo aukšto skausmas Burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Rankų ir pėdų sindromas (3-4 laipsnio – 24%) Alopecija (3-4 laipsnio – 6%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 2%)	Dermatitas Eriteminis išbėrimas (3-4 laipsnio – < 1%) Nagų spalvos pokytis Onicholizė (3-4 laipsnio – 1%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 2%) Artralgija (3-4 laipsnio – 1%)	Galūnių skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Nugaros skausmas (3-4 laipsnio – 1%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 3%) Pireksija (3-4 laipsnio – 1%) Nuovargis arba silpnumas (3-4 laipsnio – 5%) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 1%)	Letargija Skausmas
Tyrimai		Svorio sumažėjimas 3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (9%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,3%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Anemija (3-4 laipsnio – 4,9%)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 0,6%) Febrilinė neutropenija

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2%) Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0,6%)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0,3%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3-4 laipsnio – 0%) Dusulys (3-4 laipsnio – 0,6%) Kosulys (3-4 laipsnio – 0%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 2,4%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 1,2%) Stomatitas arba faringitas (3-4 laipsnio – 0,9%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (nesunkūs)	Eksfoliacinis išbėrimas (3-4 laipsnio – 0,3%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija (3-4 laipsnio – 0,3%) Mialgija (3-4 laipsnio – 0,3%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis (3-4 laipsnio – 3,9%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,6%)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 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 ąstos 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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 2,4 %) Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio – 2,6 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 3 %) Neutropenija (3-4 laipsnio – 59,2 %) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 1,6 %) Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio: nenustatyta)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1,5 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0,6 %) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)	Sinkopė (3-4 laipsnio – 0%) Neurotoksiškumas (3-4 laipsnio – 0%) Somnolencija ((3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Sustiprėjęs ašarojimas (3-4 laipsnio < 0,1 %);	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,2 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0 %) Flebitas (3-4 laipsnio – 0 %)	Limfedema (3-4 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys (3-4 laipsnio – 0 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5,0%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 6,0 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4,2 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 3,4 %) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 0,4 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (išliekanti: <3%) Odos pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Nagų pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,4%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 0,7 %) Artralgija (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Amenorėja (3-4 laipsnio – nenustatyta)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 10 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – nenustatyta) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 0,2 %)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Tyrimai		Svorio padidėjimas (3-4 laipsnio – 0 %) arba sumažėjimas (3-4 laipsnio – 0,2 %)	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę adjuvantiniam gydymui kartu su dokсорubicinu ir ciklofosfamidu, pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, 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 TAX316 metu TAC grupėje 26 pacientams (3,5%) ir FAC grupėje 17 pacientų (2,3%) pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Kiekvienoje grupėje visiems pacientams, išskyrus vieną, praėjus daugiau nei 30 dienų po gydymo pabaigos buvo nustatytas SŠN. 2 pacientai TAC grupėje ir 4 pacientai FAC grupėje mirė nuo širdies nepakankamumo.

Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. 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 TAX316 metu 687 pacientams iš 744 (92,3%) TAC grupėje ir 645 pacientams iš 736 (87,6%) FAC grupėje alopecija išliko stebėjimo laikotarpiu, po chemoterapijos pabaigos.

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 pacientėms (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientėms (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 pacientėms (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientėms (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija ir 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.

Su neutropenija susijusios komplikacijos

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

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

	Be pradinės profilaktikos G-KSF (n = 111) n (%)	Su pradine profilaktika G-KSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (4 laipsnio)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilinė neutropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Su neutropenija susijusi infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija Infekcija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 20,9%) Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 8,8%) Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,3%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 1,0%)
Ausies ir labirinto sutrikimai		Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3-4 laipsnio – 19,7%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 16%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 23,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 14,3%)	Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1,0%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,0%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,7%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%)	Išbėrimas ir niežulys (3-4 laipsnio – 0,7%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 0,7%) Odos eksfoliacija (3-4 laipsnio – 0%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 19,0%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 2,3%) Skysčių susilaikymas (sunkus arba pavojingas gyvybei - 1%)	

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Febrilinė neutropenija pasireiškė 17,2%, o su neutropenija susijusi infekcija – 13,5% pacientų (neatsižvelgiant, buvo vartojama G-KSF ar ne). Antrinė profilaktika G-KSF taikyta 19,3% pacientų

(10,7% ciklų). Febrilinė neutropenija ir su neutropenija susijusi infekcija pasireiškė atitinkamai 12,1% ir 3,4% pacientų, profilaktikai vartojusių G-KSF, ir 15,6% bei 12,9% ligonių, kuriems profilaktinis gydymas G-KSF netaikytas (žr. 4.2 skyrių).

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 6,3%) Neutropeninė infekcija		
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 76,3%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 5,2%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas Konjunktyvitas	
Ausies ir labirinto sutrikimai		Klausos susilpnėjimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3-4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3-4 laipsnio – 0,6%)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų sutrikimai (3-4 laipsnio – 0,6%)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 4,0%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 2,9%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 0,6%)	Vidurių užkietėjimas Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,6%) Pilvo skausmas Dispepsija Kraujavimas iš virškinimo trakto (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 10,9%)	Odos išbėrimas Odos sausumas Odos eksfoliacija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 3,4%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Skysčių susilaikymas Edema		
Tyrimai		Svorio padidėjimas	

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,6%)	Neutropeninė infekcija	
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 12,4%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 4,0%) Febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 12,0%)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija (3-4 laipsnio – 0,4%) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,0%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas	Konjunktyvitas
Ausies ir labirinto sutrikimai	Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 2,0%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimai
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 13,9%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 20,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 8,4%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,8%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 12,0%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3-4 laipsnio – 0,8%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%) Kraujavimas iš virškinimo trakto (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%) Odos išbėrimas su niežuliu	Odos sausumas Deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 4,0%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 3,6%) Skysčių susilaikymas (3-4 laipsnio – 1,2%) Edema (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Svorio sumažėjimas		Svorio padidėjimas

Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje pastebėtas nepageidaujamas poveikis

Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)

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

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

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo anafilaksinio šoko (kartais mirtino) atvejų.

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

Nervų sistemos sutrikimai

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

Akių sutrikimai

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

Ausies ir labirinto sutrikimai

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

Širdies sutrikimai

Aprašyta retų miokardo infarkto atvejų.

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

Aprašyta retų venų tromboembolijos atvejų.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos 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 pasireiškė žarnų nepraeinamumas ir žarnų obstrukcija.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams buvo sisteminės raudonosios vilkligės odos formos, 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. Gauta pranešimų apie tai, kad docetakselio vartojusiems pacientams atsirado į sklerodermiją panašių pokyčių (paprastai prieš tai pasireiškėdavo periferinė limfedema). Gauta pranešimų apie permanentinės alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

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

Kartu su skysčių susilaikymu ūminių oligurijos ar hipotenzijos epizodų nebuvo. Aprašyta retų dehidratacijos 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

Aprašyti keli perdozavimo atvejai. Priešnuodžio perdozuotam docetakseliui nežinoma. Perdozavus šio vaisto, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje ir atidžiai stebėti gyvybines funkcijas.

Perdozavus tikėtinas nepageidaujamų reiškinių paūmėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos – kaulų čiulpų slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Sužinojus apie perdozavimą, reikia nedelsiant skirti G-KSF, prireikus taikomos kitos simptominės priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – taksanai, ATC kodas – L01CD 02.

Veikimo mechanizmas

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

TAXOTERE derinys su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (pagalbinis gydymas)

Pacientės sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius metastazavusiu krūties vėžiu (TAX 316)
Docetakselio vartojimas į limfmazgius metastazavusio tinkamo operuoti krūties vėžio pagalbiniam gydymui 18-70 metų pacientėms, kurių KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) vertinama 80% ar daugiau, pagrįstas daugiacentrio atviro atsitiktinės atrankos tyrimo duomenimis. Atlikus stratifikavimą pagal limfmazgių, kuriuose rasta metastazių, skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 75 mg/m² docetakselio 1 val. po 50 mg/m² doksorubicino ir 500 mg/m² ciklofosfamido (TAC grupė) arba 50 mg/m² doksorubicino, o paskui 500 mg/m² fluorouracilo ir 500 mg/m² ciklofosfamido (FAC grupė). Abu deriniai vartoti kas 3 savaites, iš viso 6 kursus. Docetakselis infuzuotas per 1 val., visi kiti vaistiniai preparatai vartoti intraveninio boliuso būdu pirmąjį kurso dieną. Pacientėms, kurioms pasireiškė neutropenija su komplikacijomis (febriline neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija),

antrinei profilaktikai skirta G-KSF. TAC grupės pacientės infekcijos profilaktikai gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą 10 dienų nuo 5-os kiekvieno kurso dienos arba atitinkamai kitą antibiotiką. Po paskutinio chemoterapijos kurso abiejų grupių pacientėms, kurioms rasta teigiamų estrogenų ir (ar) progesterono receptorių, skirta 20 mg tamoksifeno per parą iki 5 metų. Pagalbinis spindulinis gydymas skirtas 69% TAC grupės ir 72% FAC grupės pacienčių, remiantis tyrime dalyvavusiose institucijose priimta praktika. Atliktos dvi tarpinės ir viena galutinė analizė. Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 BLSIL atvejų, jos metu stebėjimo laikotarpio mediana buvo 55 mėnesiai. Galutinė analizė atlikta, kai visi pacientai sulaukė 10-ųjų metų stebėjimo laikotarpio vizito (išskyrus atvejus, kai pacientams buvo BLSIL reiškiniių arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos simptomų išgyventas laikotarpis (BLSIL), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (BI).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68, 95 % PI (0,49-0,93), p = 0,01). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 16,5% mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,84, 95% PI (0,65-1,08), p=0,1646). BLSIL duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau stebėta palanki tendencija TAC grupėje.

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, bendras išgyventas laikotarpis (BIL) taip pat buvo ilgesnis TAC grupėje, nes TAC gydytoms pacientėms mirties rizika buvo 24 % mažesnė lyginant su FAC grupe (rizikos koeficientas = 0,76, 95 % PI (0,46-1,26, p = 0,29). Tačiau BIL abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms mirties

rizika buvo 9% mažesnė lyginant su FAC grupės pacientėmis (rizikos koeficientas = 0,91, 95% PI (0,63-1,32)).

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

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

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

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

Pacienčių pogrupis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinų išgyventas laikotarpis	
		Rizikos koeficientas*	95 % PI
Bendras	539	0,68	0,49-0,93
1 amžiaus kategorija			
<50 metai	260	0,67	0,43-1,05
≥50 metai	279	0,67	0,43-1,05
2 amžiaus kategorija			
<35 metai	42	0,31	0,11-0,89
≥35 metai	497	0,73	0,52-1,01
Hormonų receptoriai			
Neigiami	195	0,7	0,45-1,1
Teigiami	344	0,62	0,4-0,97
Naviko dydis			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologinis laipsnis			
1 laipsnis (įskaitant neįvertinamą laipsnį)	64	0,79	0,24-2,6
2 laipsnis	216	0,77	0,46-1,3
3 laipsnis	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzė			
Premenopauzė	285	0,64	0,40-1
Pomenopauzė	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Rizikos koeficientas (TAC/FAC) (95% PI)	p-reikšmė
Pogrupiai				
Santykinis indikacijos chemoterapijai atitikimas ^a				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Taip	48/325	69/294	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

	(14,8 %)	(23,5 %)		
--	----------	----------	--	--

TAC = docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

FAC = 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI = pasikliautinis intervalas; ER = estrogenų receptoriai

PR = progesterono receptoriai

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

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

Monoterapija TAXOTERE

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

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

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

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

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

Nors pagrindinė vertinamoji baigtis (bendras atsako dažnis) nesiskyrė (32% ir 25%, p = 0,10), docetakselis pailgino laikotarpio iki ligos progresavimo medianą (24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; p < 0,01) bei išgyvento laikotarpio medianą (15,3 mėnesio ir 12,7 mėnesio; p = 0,03).

Pacientams, kuriems taikyta monoterapija docetakseliu, dažniau pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (55,4%), palyginti su vartojusiais paklitakselio (23,0%).

TAXOTERE derinys su doksorubicinu

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

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis negu AC (p = 0,0138). Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana AT grupėje buvo 37,3 savaitės (95%

- pasikliautinumo intervalas – 33,4-42,1 savaitės), AC grupėje – 31,9 savaitės (95% pasikliautinumo intervalas – 27,4-36 savaitės).
- Bendras atsako dažnis AT grupėje buvo reikšmingai didesnis negu AC ($p = 0,009$). Bendras atsako dažnis AT grupėje buvo 59,3% (95% pasikliautinumo intervalas – 52,8-65,9%), AC grupėje – 46,5% (95% pasikliautinumo intervalas – 39,8-53,2%).

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

Dėl vaistų toksinio poveikio mirė 1 AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir 4 AC grupės pacientės (1 ištiko sepsinis šokas, 3 – stazinis širdies nepakankamumas).

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

TAXOTERE derinys su trastuzumabu

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

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

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

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

² Apskaičiuotoji išgyvento laikotarpio mediana.

TAXOTERE derinys su kapecitabinu

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

(tyrėjo vertinimu) docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 41,6%, docetakselio – 29,7% (p = 0,0058). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje (p < 0,0001). Jo mediana docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 186 dienos, docetakselio – 128 dienos.

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

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

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

TAXOTERE derinys su platinos preparatais pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta

III fazės tyrime dalyvavo 1218 pacientų, sirgusių neoperuojamu IIIB ar IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Jų KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) įvertinta 70% arba geriau, šiol ligos chemoterapija anksčiau jiems netaikyta. Tyrimo dalyviai buvo atsitiktinai parinkti vartoti: 1) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) ir paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (infuzijos trukmė – 30-60 min.), kas 3 savaites; 2) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) kartu su karboplatina [plotas po kreive (AUC) – 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.], kas 3 savaites; arba 3) 25 mg/m² vinorelbino per 6-10 min. (1, 8, 15 ir 22 kurso dienomis), o paskui 100 mg/m² cisplatinos (1 kurso dieną), kas 4 savaites.

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

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

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

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

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

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, saugumas ir veiksmingumas metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams vertintas atliekant atsitiktinės atrankos daugiacentrį III fazės tyrimą (TAX 327). Iš viso 1006 pacientai, kurių KPS \geq 60, buvo atsitiktinai paskirstyti į šias gydymo grupes:

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

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

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

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

†Stratifikuotas logaritminio rango testas

*Statistinio reikšmingumo lygmuo = 0,0175

**PSA – prostatai specifinis antigenas

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

Statistinių bendros gyvenimo kokybės skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta.

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 1 086 (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 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 tikėtino 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 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 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 grupėse 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.)		
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	--
PSA atsakas** po 6 mėnesių – N (%)	< 0,0001	--
p reikšmė ^{a*}	127 (32,0)	77 (19,6)
PSA atsakas** po 12 mėnesių – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p reikšmė ^{a*}	< 0,0001	--
Laikotarpio iki kastracijai atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo ^b mediana (mėn.)		
95 % PI	20,2	11,7
Koreguota santykinė rizika	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
95 % PI	0,61	--
p reikšmė ^{a*}	(0,51-0,72)	--
Laikotarpio iki klinikinio progresavimo ^c mediana (mėn.)		
95 % PI	33,0	19,8
Koreguota santykinė rizika	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
95 % PI	0,61	--
p reikšmė ^{a*}	(0,50-0,75)	--
	< 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 kastracijai 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 nulemto 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 nulemto klinikinės būklės blogėjimo tyrėjo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

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

Docetakselio veiksmingumas gydant skrandžio adenokarcinoma sergančius pacientus

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

*Nestratifikuotas logaritminio rango testas

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

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

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

Galvos ir kaklo vėžys

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

Docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentrių atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX323). Šio tyrimo metu 358 neoperuojamu lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Docetakselio grupės pacientams skirta 75 mg/m² docetakselio (T), po to 75 mg/m² cisplatinos (P), po to 5 dienas nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 750 mg/m²). Jei po 2 kursų pasireiškė bent minimali reakcija (dviem kryptimis išmatuoto naviko dydis sumažėdavo $\geq 25\%$), tokie gydymo kursai buvo kartojami kas 3 savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas gydymas spinduliais (RT), atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (TPF/RT). Palyginamosios grupės pacientams skirta 100 mg/m² cisplatinos ir po 5 dienas 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²) (PF schema). Jei po 2 gydymo ciklų buvo gauta bent minimali reakcija ($\geq 25\%$ sumažėjo naviko dydis, jį matuojant dviejose dimensijose), tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas lokalus gydymas spinduliais, atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (PF/RT): spinduliuota įprastinėmis frakcijomis (1,8 – 2,0 kartą per parą 5 dienas per savaitę, suminė dozė 66 – 70 Gy) arba taikyta pagreitinoto ar hiperfrakcionuoto gydymo spinduliais schema (du kartus per parą, 5 dienas per savaitę, minimali pertrauka tarp seansų - 6 valandos). Taikant pagreintą schemą, rekomenduojama bendra dozė buvo 70 Gy, taikant hiperfrakcionuotą schemą – 74 Gy. Baigus chemoterapiją, navikas galėjo būti pašalintas operuojant (prieš gydymą spinduliais arba po jo). TPF grupės pacientai profilaktikai vartodavo antibiotikų: po 500 mg geriamo ciprofloksacino du kartus per parą 10 dienų (preparato būdavo pradėdama vartoti 5 kiekvieno kurso dieną). Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (PLBLP) (pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis) buvo reikšmingai ilgesnis TPF grupėje nei PF grupėje, $p = 0,0042$ (PLBLP mediana atitinkamai 11,4 ir 8,3 mėnesio, bendra pacientų stebėjimo mediana 33,7 mėnesio). Bendro išgyvenamumo mediana irgi buvo reikšmingai didesnė TPF grupėje nei PF grupėje (atitinkamai 18,6 ir 14,5 mėnesi). Mirties pavojus sumažėjo 28% ($p = 0,0128$). Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje:

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

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)

Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausias bendras atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Geriausias bendras atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Atsako į chemoterapiją ± radioterapiją trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI) Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

**Logrank testas

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus

Gyvenimo kokybės parametrai

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

Klinikinio poveikio parametrai

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

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

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX 324) docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam lokaliai progresavusiu plokščialąsteliu galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX324). Šio tyrimo metu 501 lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Tyrimo dalyvavusiems pacientams naviko rezekcija buvo techniškai neįmanoma, chirurginio gydymo sėkmės tikimybė buvo labai maža, siekta išsaugoti organus. Veiksmingumas ir saugumas vertinti atsižvelgiant tik į išgyvenamumą apimančias vertinamąsias baigtis, o organų išsaugojimas formaliai nevertintas. Docetakselio grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² docetakselio (T), po to 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-4 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²) (TPF schema). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (TPF/CRT). Palyginamosios grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-5 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (PF/CRT). Baigus įvadinę chemoterapiją, mažiausiai po 3 savaitių, bet daugiausiai po 8 savaitių po paskutinio kurso pradžios (t. y. laikotarpiu nuo 22 iki 56 paskutinio kurso dienos) abiejų gydymo grupių pacientams 7 savaites taikytas gydymas pagal CRT schemą. Gydymo spinduliais metu kas savaitę per

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

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

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

Docetakselis +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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

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

Per 1 val. infuzavus 100 mg/m² docetakselio, didžiausia jo koncentracija plazmoje būna vidutiniškai 3,7 µg/ml, AUC – 4,6 val. × µg/ml. Vidutinis suminis organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris – 113 litrų. Suminis skirtingų asmenų organizmo klirensas įvairuoja maždaug 50%. Daugiau kaip 95% docetakselio būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Eliminacija

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

Specialios grupės

Amžius ir lytis

Populiacinė docetakselio farmakokinetikos analizė atlikta su 577 pacientais. Modeliu nustatyti labai panašūs farmakokinetikos parametrai kaip I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nepriklausė nuo paciento amžiaus ir lyties.

Kepenų pakenkimas

23 pacientų kepenų funkcija, sprendžiant pagal klinikinius cheminius rodmenis, buvo lengvai arba vidutiniškai pakenkta (ALT, AST koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 1,5 karto arba daugiau, šarminės fosfatazės – 2,5 karto arba daugiau). Docetakselio suminis klirensas šių pacientų organizme buvo vidutiniškai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

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

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

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

Kapecitabinas

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

Cisplatina

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

Cisplatina ir 5-fluorouracilas

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

Prednizonas ir deksametazonas

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

Prednizonas

Prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Docetakselio potencialus kancerogeninis poveikis netirtas.

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Koncentrato flakonas:

Polisorbatas 80

Citrinų rūgštis

Tirpiklio flakonas:

95% etanolis

Injekcinis vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

- 3 metai.
- Mišininis tirpalas. Mišiniame tirpale yra 10 mg/ml docetakselio. Paruoštą mišininį tirpalą reikia vartoti nedelsiant, tačiau nustatyta, kad nuo 2 °C iki 8 °C arba kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje laikomo mišininio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val.
- Infuzinis tirpalas. Kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje reikia suvartoti per 4 val.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C ir ne žemesnėje kaip 2 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Pakuotėje yra:

- 1 vienos dozės koncentrato flakonas;
- 1 vienos dozės tirpiklio flakonas.

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakonas:

15 ml tūrio skaidraus stiklo I tipo flakonas su raudonu nuplėšiamu gaubteliu.

Šiame flakone yra 2 ml 40 mg/ml koncentracijos docetakselio tirpalo polisorbate 80 (pripildymas – 94,4 mg/2,36 ml). Toks tūris nustatytas TAXOTERE kūrimo metu norint kompensuoti skysčio kiekį, prarandamą ruošiant mišinį dėl putojimo, adhezijos prie sienelių ir “negyvojo tūrio”. Didelis pripildymas užtikrina, kad, atskiedus vaistą visu pateiktu tirpiklio flakono turiniu, susidarys bent 8 ml mišinio, kurį galima ištraukti (docetakselio koncentracija jame – 10 mg/ml). Tai atitinka nurodytą TAXOTERE kiekį flakone – 80 mg/2 ml.

Tirpiklio flakonas:

15 ml skaidraus stiklo I tipo flakonas su permatomu bespalviu nuplėšiamu gaubteliu.

Tirpiklio flakone yra 6 ml 13% masės masei 95% etanolio injekciniame vandenyje (pripildymas – 7,33 ml). Supylus visą tirpiklio flakono turinį į 80 mg/2 ml TAXOTERE koncentrato infuziniam tirpalui ruošti flakoną, docetakselio koncentracija gautajame mišinyje būna 10 mg/ml.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

TAXOTERE yra preparatas nuo vėžio. Jo (kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių) tirpalus ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštinėmis.

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

Ruošimas intraveniniam vartojimui

a) TAXOTERE mišininio tirpalo ruošimas (docetakselio koncentracija – 10 mg/ml)

Jei flakonai laikomi šaldytuve, tai reikiamą TAXOTERE dėžučių skaičių prieš vartojant reikia palaikyti kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje 5 min.

Pavertus TAXOTERE skirtą tirpiklio flakoną, aseptinėmis sąlygomis švirkštu su adata ištraukiamas visas jo turinys.

Visas švirkšto turinys sušvirkščiamas į atitinkamą TAXOTERE flakoną.

Ištraukus švirkštą su adata, flakonas bent 45 sek. vartomas rankose, kad jo turinys susimaišytų (flakono kratyti negalima).

Mišinio flakoną reikia palaikyti 5 min. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje, po to patikrinti, ar tirpalas skaidrus ir homogeniškas (putojimas yra normalus reiškinys net jeigu praėjo 5 min. Jis priklauso nuo vaisto sudėtyje esančio polisorbato 80).

Mišininiame tirpale yra 10 mg/ml docetakselio. Paruoštą mišininį tirpalą reikia vartoti nedelsiant, tačiau nustatyta, kad nuo 2 °C iki 8 °C arba kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje laikomo mišininio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val.

b) Infuzinio tirpalo ruošimas

Norint gauti reikiamą dozę gali prireikti daugiau kaip vieno flakono mišinio. Apskaičiavus reikiamą dozę, graduotais švirkštais su adatomis iš reikiamo flakonų skaičiaus aseptinėmis sąlygomis ištraukiamas atitinkamas mišinio (docetakselio koncentracija – 10 mg/ml) tūris. Pavyzdžiui, norint gauti 140 mg docetakselio, reikia 14 ml mišininio tirpalo.

Reikiamas mišinio tūris sušvirkščiamas į 250 ml 5% gliukozės arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinio tirpalo, esančio infuziniame maišelyje arba buteliuke.

Jei reikia didesnės kaip 200 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukiojant rankose.

TAXOTERE infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. Aseptinėmis sąlygomis jis infuzuojamas per 1 val. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje, įprastoje šviesoje.

TAXOTERE mišininį tirpalą ir infuzinį tirpalą (kaip ir kitus parenteralinius preparatus) prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jei yra nuosėdų, tirpalo vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1995 m. lapkričio 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. sausio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Viename flakone 1 ml koncentrato yra 20 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra gelsvos arba rudai geltonos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu pagalbiniam gydymui pacientėms, sergančioms:

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

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

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

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

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

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

Prostatos vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu metastazavusiam kastracijai atspariam prostatos vėžiui gydyti.

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

Skrandžio adenokarcinoma

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

Galvos ir kaklo vėžys

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

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

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

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 infuzuojama per 1 val., kas 3 savaites.

Krūties vėžys

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

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

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžiui gydyti pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, rekomenduojama infuzuoti 75 mg/m² docetakselio, o paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (pastarosios infuzijos trukmė – 30-60 min.). Jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, buvo neveiksminga, tai rekomenduojama vartoti 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

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

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, ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė – 1 – 3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas infuzuojama 750 mg/m² 5-fluorouracilo dozė (infuzijos trukmė yra 24 valandos, pirmoji infuzija pradedama iš karto po cisplatinos infuzijos pabaigos). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites. Prieš cisplatinos infuziją pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo bei sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Kad sumažėtų hematologinių komplikacijų pavojus, būtina profilaktika G-KSF (žr. poskyrį „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

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

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

išsaugoti organus) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 100 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 30 min.-3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 1-4 dieną nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 3 kartus. Po chemoterapijos būtina tolesnė chemoterapija bei gydymas spinduliais.

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

Dozės koregavimas gydymo metu:

Bendros pastabos

Docetakselio infuzuojama tada, kai neutrofilų skaičius yra 1 500/mm³ arba didesnis. Jei chemoterapijos docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę buvo mažesnis kaip 500/mm³, pasireiškė sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, tai kitų gydymo kursų metu šio vaisto dozė mažinama (vietoje 100 mg/m² skiriama 75 mg/m², vietoje 75 mg/m² skiriama 60 mg/m²). Jei, sumažinus dozę iki 60 mg/m², minėtų reakcijų vis vien pasireiškia, gydymą reikia nutraukti.

Pagalbinis krūties vėžio gydymas

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

Kartu vartojant cisplatiną

Jei iš pradžių infuzuota 75 mg/m² docetakselio derinant su cisplatiną, o trombocitų skaičius ankstesnio gydymo kurso metu buvo sumažėjęs iki mažesnio kaip 25.000/mm³, pasireiškė febrilinė neutropenija arba sunkus nehematotoksinis poveikis, tai vėlesnių gydymo kursų metu infuzuojama mažesnė docetakselio dozė – 65 mg/m². Cisplatinos dozė koreguojama kaip nurodyta atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant kapecitabiną

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

Kaip koreguoti trastuzumabo dozę, nurodyta pastarojo preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant cisplatiną ir 5-fluorouracilą:

Jei nepaisant G-KSF vartojimo pasireiškia febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Jei ir toliau kartojasi komplikotos neutropenijos epizodai, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 60 iki 45 mg/m². Pasireiškus 4 laipsnio trombocitopenijai, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Tolimesnių gydymo docetakseliu kursų negalima skirti tol, kol neutrofilų kiekis netaps > 1500 ląstelių/mm³, o trombocitų skaičius > 100000 ląstelių /mm³. Jei toksinis poveikis išlieka ilgai, gydymą būtina nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

Specialios pacientų grupės:

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

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

Vaikų populiacija

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

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

Vyresnio amžiaus žmonės

Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, nėra specialių nurodymų, kaip vartoti šį vaistą vyresnio amžiaus žmonėms.

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

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

Pacientams, kurių neutrofilų skaičius iki gydymo mažesnis kaip $1\,500/\text{mm}^3$.

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

Vartojant docetakselį, taikomos ir kartu vartojamiems vaistams nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Hematologinės reakcijos

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija – neutropenija. Ryškiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo mediana – 7 dienos po vaisto vartojimo, tačiau, jei iki tol taikytas ekstensyvus gydymas, ji gali pasireikšti ir anksčiau. Reikia dažnai tirti visų docetakseliu gydomų pacientų pilnutinį kraujo vaizdą. Kitą docetakselio dozę reikia infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius tampa $1\,500/\text{mm}^3$ arba didesnis (žr. 4.2 skyrių).

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

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

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

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 reakcijų, ypač pirmosios ir antrosios infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuziją, padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti per kelias minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų (veido paraudimo dėl kraujo priplūdimo, lokalių odos reakcijų), infuzijos nutraukti nereikia. Jei pasireiškia sunkių reakcijų, t.y. sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba išplitęs išbėrimas (eritema), būtina nedelsiant nutraukti docetakselio infuziją ir atitinkamai gydyti. Jei buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, pakartotinai docetakselio skirti negalima. 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 atvejų, kai pasireiškė lokali galūnių (delnų ir padų) odos eritema su edema, po to deskvamacija. Aprašyta atvejų, kai pasireiškė sunkių simptomų (bėrimas, po kurio įvyko deskvamacija), dėl kurių teko laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

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

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

Kvėpavimo sistemos sutrikimai

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

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

Pacientai kurių kepenys pakenktos

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

Jei bilirubino koncentracija serume yra didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, tai galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina.

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

Pacientai, kurių inkstai pakenkti

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

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

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

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

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 iširti 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.

Kitos atsargumo priemonės

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, itrakonazolo, klaritromicino, indinaviro, nefazodono, nelfinaviro, ritonaviro, sakniviuro, telitromicino ir vorikonazolo) (žr. 4.5 skyrių).

Papildomos atsargumo priemonės taikant pagalbinį krūties vėžio gydymą

Neutropenija su komplikacijomis

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

Virškinimo trakto reakcijos

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

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

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

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių

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

Senyviems pacientams

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant 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 TAXOTERE skiriant skrandžio adenokarcinomai gydyti

Tarp 300 pacientų, kurie sirgo skrandžio vėžiu ir tyrimo metu buvo gydyti TAXOTERE kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje), 74 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, o 4 pacientai - 75 metų ir vyresni. Sunkių nepageidaujamų reiškinių vyresnio amžiaus žmonėms pasireiškė dažniau, nei jaunesniems. Įvairaus sunkumo laipsnio letargija, stomatitas bei su neutropenija susijusi infekcija 65 metų ir vyresniems pacientams pasireiškė $\geq 10\%$ dažniau, negu jaunesniems kaip 65 metų ligoniams.

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

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 50 tūrio % bevandenio etanolio (alkoholio) t. y. iki 395 mg bevandenio etanolio flakone, tai atitinka 10 ml alaus arba 4 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Reikėtų atkreipti dėmesį į galimą poveikį centrinei nervų sistemai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Jei kartu vartojama CYP3A4 inhibitorių, dėl sumažėjusio metabolizmo gali padidėti docetakselio nepageidaujamų reakcijų dažnis. Jei būtina kartu vartoti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo, 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 inhibitoriais metu gali reikėti koreguoti docetakselio dozę (žr. 4.4 skyrių). Farmakokinetikos tyrimo, kuriame dalyvavo 7 pacientai, metu reikšmingai (49%) sumažėjo kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu vartojamo docetakselio klirensas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

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

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 savybių apibendrinimas visoms indikacijoms

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

- atitinkamai 1312 ir 121 pacientą, vartojusį 100 mg/m² ir 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.
- 258 pacientą, vartojusį docetakselio kartu su doksorubicinu.
- 406 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su cisplatina.
- 92 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su trastuzumabu.
- 255 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su kapecitabinu.
- 332 pacientus (TAX327), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu ar prednizolonu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 1276 pacientus (744 pacientai TAX 316 ir 532 pacientai GEICAM 9805), vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 300 skrandžio adenokarcinoma sirgusių pacientų, vartojusių docetakselio kartu su cisplatina

- ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 174 ir 251 galvos ir kaklo vėžiu sirgęs pacientas, vartoję docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Šios reakcijos apibūdintos remiantis *NCI* (Nacionalinio vėžio instituto) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (laipsnis 3 = G3; laipsnis 3-4 = G3/4; laipsnis 4 = G4) *COSTART* ir *MedDRA* terminais. Dažnių definicijos: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnai (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retai (nuo $\geq 1/1\ 0000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retai ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 6 gydymo ciklų 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.

Vartojant docetakselio dažnai pasireiškė toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis:

Imuninės sistemos sutrikimai

Paprastai padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškėdavo per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios, dažniausiai jos būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai pastebėti simptomai buvo paraudimas dėl kraujo priplūdimo, išbėrimas lydimas niežulio arba be jo, krūtinės gniaužimas, nugaros skausmas, dusulys ir karščiavimas ar šaltkrėtis. Sunkių reakcijų metu pasireiškėdavo hipotenzija ir (arba) bronchų spazmas bei išplitęs išbėrimas arba raudonė (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo laikinų odos reakcijų, iš kurių dauguma laikytos lengvomis arba vidutinio sunkumo. Šioms reakcijoms buvo būdingas išbėrimas (lokalizuotas, dažniausiai pėdų ir plaštakų, įskaitant išreikštą

rankų ir pėdų sindromą, rečiau – rankų, veido ir krūtinės), dažnai kartu būdavo niežulys. Paprastai išberdavo per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau atsiradavo sunkių simptomų (išbėrimas, paskui deskvamacija), dėl kurių retais atvejais tekdavo laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkiems nagų pažeidimams būdinga hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmas ir onicholizė.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3-4 laipsnio - 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją; 1,7% lėmė mirtį)	Infekcija, esant 4 laipsnio neutropenijai (3-4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%) Anemija (3-4 laipsnio – 8,9%) Febrilinė neutropenija	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 4,1%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 4%) Disgeuzija (sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija Hipertenzija Kraujavimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (sunkus – 2,7%)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 5,3%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 4%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 4%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 3%)	Vidurių užkietėjimas (sunkus – 0,2%) Pilvo skausmas (sunkus – 1%) Kraujavimas iš virškinimo takto (sunkus – 0,3%)	Ezofagitas (sunkus – 0,4%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Odos reakcija (3-4 laipsnio – 5,9%) Nagų pažeidimai (sunkūs – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčių susilaikymas (sunkus – 6,5%) Astenija (sunki – 11,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija Krūtinės skausmas, nesant širdies pažeidimo (sunkus – 0,4%)	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 4%); 3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 3%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 2%)	

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo epizodai esant 3-4 laipsnio trombocitopenijai.

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5%)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 54,2%) Anemija (3-4 laipsnio – 10,8%) Trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7%)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 2,5%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 3,3%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 1,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 0,8%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 1,7%)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Odos reakcija (3-4 laipsnio – 0,8%)	Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,8%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,8%) Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su doksorubicinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 91,7%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,4%) Febrilinė neutropenija Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8%)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas Aritmija (nesunki)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 7,8%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,2%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 5%) Vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,4%) Odos reakcijos (nesunkios)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 1,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 1%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m²su cisplatina doze nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 51,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 6,9%) Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	- 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 9,6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 7,6%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,4%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 2%)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,7%) Odos reakcija (3-4 laipsnio – 0,2%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki - 0,5%)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 9,9%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,7%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (2,1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (1,3%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (0,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3%)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją karščiuojant ir vartojant antibiotikų) arba neutropeninis sepsis	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; disgeuzija; hipoestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas Konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies funkcijos nepakankamumas

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai	Limfedema	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dusulys; 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; į gripą panašus sindromas; krūtinės skausmas; šaltkrėtis	Letargija
Tyrimai	Svorio padidėjimas	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 100 mg/m² su trastuzumabu dozę krūties vėžio monoterapijai, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

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%.

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su kapecitabinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		Burnos kandidamikozė (3-4 laipsnio – < 1%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 63%) Anemija (3-4 laipsnio – 10%)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 3%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1%) Apetito sumažėjimas	Dehidracija (3-4 laipsnio – 2%)
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – < 1%) Parestezija (3-4 laipsnio – < 1%)	Galvos svaigimas Galvos skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Periferinė neuropatija

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3-4 laipsnio – 2%)	Dusulys (3-4 laipsnio – 1%) Kosulys (3-4 laipsnio – < 1%) Epistaksė (3-4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 18%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 14%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1%) Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 2%) Dispepsija	Viršutinio pilvo aukšto skausmas Burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Rankų ir pėdų sindromas (3-4 laipsnio – 24%) Alopecija (3-4 laipsnio – 6%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 2%)	Dermatitas Eriteminis išbėrimas (3-4 laipsnio – < 1%) Nagų spalvos pokytis Onicholizė (3-4 laipsnio – 1%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 2%) Artralgija (3-4 laipsnio – 1%)	Galūnių skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Nugaros skausmas (3-4 laipsnio – 1%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 3%) Pireksija (3-4 laipsnio – 1%) Nuovargis arba silpnumas (3-4 laipsnio – 5%) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 1%)	Letargija Skausmas
Tyrimai		Svorio sumažėjimas 3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (9%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,3%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Anemija (3-4 laipsnio – 4,9%)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 0,6%) Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2%) Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0,6%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0,3%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3-4 laipsnio – 0%) Dusulys (3-4 laipsnio – 0,6%) Kosulys (3-4 laipsnio – 0%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 2,4%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 1,2%) Stomatitas arba faringitas (3-4 laipsnio – 0,9%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (nesunkūs)	Eksfoliacinis išbėrimas (3-4 laipsnio – 0,3%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija (3-4 laipsnio – 0,3%) Mialgija (3-4 laipsnio – 0,3%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis (3-4 laipsnio – 3,9%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,6%)	

Nepageidajamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 2,4 %) Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio – 2,6 %)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 3 %) Neutropenija (3-4 laipsnio – 59,2 %) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 1,6 %) Febrilinė neutropenija (3-4 laipsnio: nenustatyta)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1,5 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0,6 %) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)	Sinkopė (3-4 laipsnio – 0%) Neurotoksiškumas (3-4 laipsnio – 0%) Somnolencija ((3-4 laipsnio – 0%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Sustiprėjęs ašarojimas (3-4 laipsnio < 0,1 %);	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,2 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0 %) Flebitas (3-4 laipsnio – 0 %)	Limfedema (3-4 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys (3-4 laipsnio – 0 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5,0%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 6,0 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4,2 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 3,4 %) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 0,4 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (išliekanti: <3%) Odos pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Nagų pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,4%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 0,7 %) Artralgija (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Amenorėja (3-4 laipsnio – nenustatyta)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 10 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – nenustatyta) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Tyrimai		Svorio padidėjimas (3-4 laipsnio – 0 %) arba sumažėjimas (3-4 laipsnio – 0,2 %)	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę adjuvantiniam gydymui kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu, pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, aprašymas

Nervų sistemos sutrikimai

Tyrimo TAX316 metu periferinė sensorinė neuropatija prasidėjo gydymo laikotarpiu ir išliko pradėjus stebėjimo laikotarpi 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 laikotarpi 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 TAX316 metu TAC grupėje 26 pacientams (3,5%) ir FAC grupėje 17 pacientų (2,3%) pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Kiekvienoje grupėje visiems pacientams, išskyrus vieną, praėjus daugiau nei 30 dienų po gydymo pabaigos buvo nustatytas SŠN. 2 pacientai TAC grupėje ir 4 pacientai FAC grupėje mirė nuo širdies nepakankamumo. Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. 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 TAX316 metu 687 pacientams iš 744 (92,3%) TAC grupėje ir 645 pacientams iš 736 (87,6%) FAC grupėje alopecija išliko stebėjimo laikotarpiu, po chemoterapijos pabaigos. 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 laikotarpi 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 laikotarpi 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 laikotarpi 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 laikotarpi 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 laikotarpi 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 laikotarpi 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 laikotarpi 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 laikotarpi 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 laikotarpi 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 ir 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.

Su neutropenija susijusios komplikacijos

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

Su neutropenija susijusios komplikacijos, pasireiškusių pacientams, gydytiems naudojant TAC schemą profilaktikai gydymo pradžioje vartojus arba nevartojus G-KSF (GEICAM 9805 tyrimas)

	Be pradinės profilaktikos G-KSF (n = 111) n (%)	Su pradine profilaktika G-KSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (4 laipsnio)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilinė neutropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Su neutropenija susijusi infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija Infekcija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Kraujo ir limfinės sistemos	Anemija (3-4 laipsnio – 20,9%)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 8,8%) Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,3%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Ausies ir labirintų sutrikimai		Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 1,0%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3-4 laipsnio – 19,7%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 16%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 23,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 14,3%)	Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1,0%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,0%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,7%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%)	Išbėrimas ir niežulys (3-4 laipsnio – 0,7%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 0,7%) Odos eksfoliacija (3-4 laipsnio – 0%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 19,0%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 2,3%) Skysčių susilaikymas (sunkus arba pavojingas gyvybei – 1%)	

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 6,3%) Neutropeninė infekcija		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 76,3%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 5,2%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas Konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos susilpnėjimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3-4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3-4 laipsnio – 0,6%)
Kraujagyslių sutrikimai		Venų sutrikimai (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 4,0%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 2,9%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 0,6%)	Vidurių užkietėjimas Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,6%) Pilvo skausmas Dispepsija Kraujavimas iš virškinimo trakto (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 10,9 %)	Odos išbėrimas Odos sausumas Odos eksfoliacija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,6%)	

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,6%)	Neutropeninė infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 12,4%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 4,0%) Febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 12,0%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija (3-4 laipsnio – 0,4%) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,0%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas	Konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 2,0%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimai

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 13,9%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 20,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 8,4%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,8%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 12,0%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3-4 laipsnio – 0,8%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%) Kraujavimas iš virškinimo trakto (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%) Odos išbėrimas su niežuliu	Odos sausumas Deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 4,0%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 3,6%) Skysčių susilaikymas (3-4 laipsnio – 1,2%) Edema (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Svorio sumažėjimas		Svorio padidėjimas

Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje pastebėtas nepageidaujamas poveikis

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

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio (dažnis nežinomas), įskaitant ne Hodžkino limfomą, atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitokių 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

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

Imuninės sistemos sutrikimai

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

Nervų sistemos sutrikimai

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

Akių sutrikimai

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

Ausų ir labirintų sutrikimai

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

Širdies sutrikimai

Aprašyta retų miokardo infarkto atvejų.

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

Aprašyta retų venų tromboembolijos atvejų.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

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

Virškinimo trakto sutrikimai

Retais atvejais pasireiškė 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 pasireiškė žarnų nepraeinamumas ir žarnų obstrukcija.

Kepenų ir tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams buvo sisteminės raudonosios vilkligės odos formos, 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. Gauta pranešimų apie tai, kad docetakselio vartojusiems pacientams atsirado į sklerodermiją panašių pokyčių (paprastai prieš tai pasireiškė periferinė limfedema). Gauta pranešimų apie permanentinės alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

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

Kartu su skysčių susilaikymu ūminių oligurijos ar hipotenzijos epizodų nebuvo. Aprašyta retų dehidratacijos 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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – taksanai, ATC kodas – L01CD 02.

Veikimo mechanizmas

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

TAXOTERE derinys su dokсорubicinu ir ciklofosfamidu (pagalbinis gydymas)

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

Docetakselio vartojimas į limfmazgius metastazavusio tinkamo operuoti krūties vėžio pagalbiniam gydymui 18-70 metų pacientėms, kurių KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) vertinama 80% ar daugiau, pagrįstas daugiacentrio atviro atsitiktinės atrankos tyrimo duomenimis. Atlikus stratifikavimą pagal limfmazgių, kuriuose rasta metastazių, skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 75 mg/m² docetakselio 1 val. po 50 mg/m² dokсорubicino ir 500 mg/m² ciklofosfamido (TAC grupė) arba 50 mg/m² dokсорubicino, o paskui 500 mg/m² fluorouracilo ir 500 mg/m² ciklofosfamido (FAC grupė). Abu deriniai vartoti kas 3 savaites, iš viso 6 kursas. Docetakselis infuzuotas per 1 val., visi kiti vaistiniai preparatai vartoti intraveninio boliuso būdu pirmąją kurso dieną. Pacientėms, kurioms pasireiškė neutropenija su komplikacijomis (febriline neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija), antrinei profilaktikai skirta G-KSF. TAC grupės pacientės infekcijos profilaktikai gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą 10 dienų nuo 5-os kiekvieno kurso dienos arba atitinkamai kitą antibiotiką. Po paskutinio chemoterapijos kurso abiejų grupių pacientėms, kurioms rasta teigiamų estrogenų ir (ar) progesterono receptorių, skirta 20 mg tamoksifeno per parą iki 5 metų. Pagalbinis spindulinis gydymas skirtas 69% TAC grupės ir 72% FAC grupės pacienčių, remiantis tyrime dalyvavusiose institucijose priimta praktika. Atliktos dvi tarpinės ir viena galutinė analizė. Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 BLSIL atvejų, jos metu stebėjimo laikotarpio mediana buvo 55 mėnesiai. Galutinė analizė atlikta, kai visi pacientai sulaukė 10-ųjų metų stebėjimo laikotarpio vizito (išskyrus atvejus, kai pacientams buvo BLSIL reiškiniai arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos simptomų išgyventas laikotarpis (BLSIL), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (BLSIL).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68, 95 % PI (0,49-0,93), p = 0,01). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 16,5% mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,84, 95% PI (0,65-1,08), p=0,1646). BLSIL duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau stebėta palanki tendencija TAC grupėje.

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, bendras išgyventas laikotarpis (BIL) taip pat buvo ilgesnis TAC grupėje, nes TAC gydytoms pacientėms mirties rizika buvo 24 % mažesnė lyginant su FAC grupe (rizikos koeficientas = 0,76, 95 % PI (0,46-1,26, p = 0,29). Tačiau BIL abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

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

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

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

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

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

Pacienčių pogrūpis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinų išgyventas laikotarpis	
		Rizikos koeficientas*	95 % PI
Bendras	539	0,68	0,49-0,93
1 amžiaus kategorija			
<50 metai	260	0,67	0,43-1,05
≥50 metai	279	0,67	0,43-1,05
2 amžiaus kategorija			
<35 metai	42	0,31	0,11-0,89
≥35 metai	497	0,73	0,52-1,01
Hormonų receptoriai			
Neigiami	195	0,7	0,45-1,1
Teigiami	344	0,62	0,4-0,97
Naviko dydis			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologinis laipsnis			
1 laipsnis (įskaitant neįvertinamą laipsnį)	64	0,79	0,24-2,6
2 laipsnis	216	0,77	0,46-1,3
3 laipsnis	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzė			
Premenopauzė	285	0,64	0,40-1
Pomenopauzė	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Rizikos koeficientas (TAC/FAC) (95% PI)	p-reikšmė
Pogrūpiai				
Santykinis indikacijos chemoterapijai atitikimas ^a				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Taip	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

FAC = 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI = pasikliautinis intervalas; ER = estrogenų receptorius

PR = progesterono receptorius

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

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

Monoterapija TAXOTERE

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

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

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

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

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

Nors pagrindinė vertinamoji baigtis (bendras atsako dažnis) nesiskyrė (32% ir 25%, p = 0,10), docetakselis pailgino laikotarpio iki ligos progresavimo medianą (24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; p < 0,01) bei išgyvento laikotarpio medianą (15,3 mėnesio ir 12,7 mėnesio; p = 0,03).

Pacientams, kuriems taikyta monoterapija docetakseliu, dažniau pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (55,4%), palyginti su vartojusiais paklitakselio (23,0%).

TAXOTERE derinys su doksorubicinu

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

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

Šio tyrimo metu AT grupės tiriamosioms dažniau negu AC grupės pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (33,3% ir 10%), infekcija (8% ir 2,4%), viduriavimas (7,5% ir 1,4%), astenija (8,5% ir 2,4%), skausmas (2,8% ir 0%). Kita vertus, AC grupės tiriamosioms dažnesnė buvo sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus kardiotoksinis poveikis: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliučios kairiojo skilvelio

ištūmimo frakcijos sumažėjimas 20% ar daugiau (13,1% ir 6,1%), absoliučios kairiojo skilvelio ištūmimo frakcijos sumažėjimas 30% ar daugiau (6,2% ir 1,1%). Dėl vaistų toksinio poveikio mirė 1 AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir 4 AC grupės pacientės (1 ištiko sepsinis šokas, 3 – stazinis širdies nepakankamumas). Abiejų grupių tiriamųjų gyvenimo kokybė (remiantis *EORTC* klausimų rinkiniu) gydymo bei vėlesnio stebėjimo laikotarpiu buvo panaši ir stabili.

TAXOTERE derinys su trastuzumabu

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

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

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

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

² Apskaičiuotoji išgyvento laikotarpio mediana.

TAXOTERE derinys su kapecitabinu

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

Su jau gydytais pacientais atliktas III fazės tyrimas parodė, kad, vartojant docetakselį 75 mg/m² dozėmis, laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis negu apsiribojus

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

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

TAXOTERE derinys su platinos preparatais pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta

III fazės tyrime dalyvavo 1218 pacientų, sirgusių neoperuojamu IIIB ar IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Jų KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) įvertinta 70% arba geriau, šiol ligos chemoterapija anksčiau jiems netaikyta. Tyrimo dalyviai buvo atsitiktinai parinkti vartoti: 1) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) ir paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (infuzijos trukmė – 30-60 min.), kas 3 savaites (TCis); 2) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) kartu su karboplatina [plotas po kreive (AUC) – 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.], kas 3 savaites; arba 3) 25 mg/m² vinorelbino per 6-10 min. (1, 8, 15 ir 22 kurso dienomis), o paskui 100 mg/m² cisplatinos (1 kurso dieną), kas 4 savaites (VCis).

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

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

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

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

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

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, saugumas ir veiksmingumas metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams vertintas atliekant

atsitiktinės atrankos daugiacentrį III fazės tyrimą (TAX 327). Iš viso 1006 pacientai, kurių KPS \geq 60, buvo atsitiktinai paskirstyti į šias gydymo grupes:

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

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

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

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

†Stratifikuotas logaritminio rango testas

*Statistinio reikšmingumo lygmuo = 0,0175

**PSA – prostatai specifinis antigenas

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

Statistinių bendros gyvenimo kokybės skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta.

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 atsitiktinems imtims priskirtų pacientų 1 086 (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 gydomojo 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 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 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 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 % pasikliautiniai intervalai (PI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Docetakselio ir kontrolinės grupėse veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžių 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*	< 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: 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 nulemtu 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 nulemtu klinikinės būklės blogėjimo tyrėjo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

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

Docetakselio veiksmingumas gydant skrandžio adenokarcinoma sergančius pacientus:

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

*Nestratifikuotas logaritminio rango testas

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

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

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

Galvos ir kaklo vėžys

• Įvadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX 323)
 Docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX323). Šio tyrimo metu 358 neoperuojamu lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Docetakselio grupės pacientams skirta 75 mg/m² docetakselio (T), po to 75 mg/m² cisplatinos (P), po to 5 dienas nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 750 mg/m²). Jei po 2 kursų pasireiškė bent minimali reakcija (dviem kryptimis išmatuoto naviko dydis sumažėdavo ≥ 25%), tokie gydymo kursai buvo kartojami kas 3 savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas gydymas spinduliais (RT), atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (TPF/RT). Palyginamosios grupės pacientams skirta 100 mg/m² cisplatinos ir po to 5 dienas 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²) (PF schema). Jei po 2 gydymo ciklų buvo gauta bent minimali reakcija (≥ 25% sumažėjo naviko dydis, jį matuojant dviejose dimensijose), tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas lokalus gydymas spinduliais, atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (PF/RT): spinduliuota įprastinėmis frakcijomis (1,8 – 2,0 kartą per parą 5 dienas per savaitę, suminė dozė 66 – 70 Gy) arba taikyta pagreitinto ar hiperfrakcionuoto gydymo spinduliais schema (du kartus per parą, 5 dienas per savaitę, minimali pertrauka tarp seansų - 6 valandos). Taikant pagreintą schemą, rekomenduojama bendra dozė buvo 70 Gy, taikant hiperfrakcionuotą schemą – 74 Gy. Baigus chemoterapiją, navikas galėjo būti pašalintas operuojant (prieš gydymą spinduliais arba po jo). TPF grupės pacientai profilaktikai vartodavo antibiotikų: po 500 mg geriamo ciprofloksacino du kartus per parą 10 dienų (preparato būdavo pradėdama vartoti 5 kiekvieno kurso dieną). Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (PLBLP) (pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis) buvo reikšmingai ilgesnis TPF grupėje nei PF grupėje, p = 0,0042 (PLBLP mediana atitinkamai 11,4 ir 8,3 mėnesio, bendra pacientų stebėjimo mediana 33,7 mėnesio). Bendro išgyvenamumo mediana irgi buvo reikšmingai didesnė TPF grupėje nei PF grupėje (atitinkamai 18,6 ir 14,5 mėnesi). Mirties pavojus sumažėjo 28% (p = 0,0128). Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje:

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

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

*** p reikšmė	0,006	
Atsako į chemoterapiją ± radioterapiją trukmės mediana (mėnesiai)	n = 128	n = 106
(95% PI)	15,7 (13,4-24,6)	11,7 (10,2-17,4)
Rizikos koeficientas	0,72	
(95% PI)	(0,52-0,99)	
** p reikšmė	0,0457	

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

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

**Logrank testas

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus

Gyvenimo kokybės parametrai

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

Klinikinio poveikio parametrai

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

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

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX 324) docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam lokaliai progresavusiu plokščialąsteliu galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX324). Šio tyrimo metu 501 lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Tyrimo dalyvavusiems pacientams naviko rezekcija buvo techniškai neįmanoma, chirurginio gydymo sėkmės tikimybė buvo labai maža, siekta išsaugoti organus. Veiksmingumas ir saugumas vertinti atsižvelgiant tik į išgyvenamumą apimančias vertinamąsias baigtis, o organų išsaugojimas formaliai nevertintas. Docetakselio grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² docetakselio (T), po to 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-4 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²) (TPF schema). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (TPF/CRT). Palyginamosios grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-5 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (PF/CRT). Baigus įvadinę chemoterapiją, mažiausiai po 3 savaitių, bet daugiausiai po 8 savaitių po paskutinio kurso pradžios (t. y. laikotarpiu nuo 22 iki 56 paskutinio kurso dienos) abiejų gydymo grupių pacientams 7 savaites taikytas gydymas pagal CRT schemą. Gydymo spinduliais metu kas savaitę per vieną valandą būdavo sulašinama karboplatinos (AUC 1,5) (buvo sulašinama daugiausiai 7 dozės). Buvo naudojama megavoltinė įranga, spinduliuota frakcijomis kartą per parą (2 Gy per parą, 5 dienas per savaitę, 7 savaites, suminė dozė 70-72 Gy). Baigus CRT, pirminė ligos vieta ir (arba) kaklas bet kuriuo metu galėjo būti operuojami. Visi docetakselio grupės pacientai profilaktikai vartojo antibiotikų. Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis bendras išgyvenamumas (BI) buvo reikšmingai ilgesnis docetakselio vartojusių pacientų grupėje (*log-rank* testas, $p = 0,0058$) nei PF grupėje (BI mediana atitinkamai 70,6 ir 30,1 mėnesio), o mirties pavojus, palyginti su PF grupės pacientais, sumažėjo 30% (rizikos koeficientas (RK) = 0,70, 95% pasikliautinieji intervalai (PI) = 0,54-0,90) (stebėjimo mediana buvo 41,9 mėnesio). Vertinant poveikį antrinei vertinamajai baigčiai (PLBLP) nustatyta, kad 29% sumažėjo ligos progresavimo ir mirties rizika, o PLBLP mediana pailgėjo

22 mėnesiai (35,5 mėnesio TPF grupėje ir 13,1 mėnesio PF grupėje). Skirtumas buvo statistškai reikšmingas (RK 0,71; 95% PI 0,56-0,90; *log-rank* testo $p = 0,004$). Duomenys apie veiksmingumą apibendrinti žemiau pateiktoje lentelėje:

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

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

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

* *Nekoreguotas logrank* testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniam palyginimams

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

DN – duomenys neaktualūs

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio 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

Per 1 val. infuzavus 100 mg/m² docetakselio, didžiausia jo koncentracija plazmoje būna vidutiniškai 3,7 µg/ml, AUC – 4,6 val. × µg/ml. Vidutinis suminis organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris – 113 litrų. Suminis skirtingų asmenų organizmo klirensas įvairuoja maždaug 50%. Daugiau kaip 95% docetakselio būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Eliminacija

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

Specialios grupės

Amžius ir lytis

Populiacinė docetakselio farmakokinetikos analizė atlikta su 577 pacientais. Modeliu nustatyti labai panašūs farmakokinetikos parametrai kaip I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nepriklausė nuo paciento amžiaus ir lyties.

Kepenų pakenkimas

23 pacientų kepenų funkcija, sprendžiant pagal klinikinius cheminius rodmenis, buvo lengvai arba vidutiniškai pakenkta (ALT, AST koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 1,5 karto arba daugiau, šarminės fosfatazės – 2,5 karto arba daugiau). Docetakselio suminis klirensas šių pacientų organizme buvo vidutiniškai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

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

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

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

Kapecitabinas

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

Cisplatina

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

Cisplatina ir 5-fluorouracilas

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

Prednizonas ir deksametazonas

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

Prednizonas

Prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Docetakselio potencialus kancerogeninis poveikis netirtas.

Mikrobranduolių ir chromosomų aberacijos testai su CHO-K1 (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių K1) ląstelėmis *in vitro* bei mikrobranduolių testas su pelėmis *in vivo* parodė docetakselio 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.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Etanolis, bevandenis
Citrinų rūgštis

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono
2 metai

Po flakono atidarymo

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

Po sušvirkštimo į infuzinį maišelį

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

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

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

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

7 ml skaidraus bespalvio stiklo I tipo flakonas su žaliu aliumininiu kamšteliu ir žaliu plastmasiniu nuplėšiamu gaubtelio, kuriame yra 1 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

TAXOTERE yra preparatas nuo vėžio. Jo, kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių tirpalus ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštineis.

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

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

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

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrato infuziniam tirpalui NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir turi būti suvartojamas nedelsiant.

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

TAXOTERE 20 mg/1 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

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

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

Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukiojant rankose.

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

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1995 m. lapkričio 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. sausio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Viename flakone 4 ml koncentrato yra 80 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra gelsvos arba rudai geltonos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosamidu pagalbiniam gydymui pacientėms, sergančioms:

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

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

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

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

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

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

Prostatos vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu metastazavusiam kastracijai atspariam prostatos vėžiui gydyti.

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

Skrandžio adenokarcinoma

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

Galvos ir kaklo vėžys

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

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

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

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 infuzuojama per 1 val., kas 3 savaites.

Krūties vėžys

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

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

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžiui gydyti pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, rekomenduojama infuzuoti 75 mg/m² docetakselio, o paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (pastarosios infuzijos trukmė – 30-60 min.). Jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, buvo neveiksminga, tai rekomenduojama vartoti 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

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

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, ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė – 1 – 3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas infuzuojama 750 mg/m² 5-fluorouracilo dozė (infuzijos trukmė yra 24 valandos, pirmoji infuzija pradedama iš karto po cisplatinos infuzijos pabaigos). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites. Prieš cisplatinos infuziją pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo bei sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Kad sumažėtų hematologinių komplikacijų pavojus, būtina profilaktika G-KSF (žr. poskyrį „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

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

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

išsaugoti organus) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 100 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 30 min.-3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 1-4 dieną nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 3 kartus. Po chemoterapijos būtina tolesnė chemoterapija bei gydymas spinduliais.

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

Dozės koregavimas gydymo metu:

Bendros pastabos

Docetakselio infuzuojama tada, kai neutrofilų skaičius yra 1 500/mm³ arba didesnis. Jei chemoterapijos docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę buvo mažesnis kaip 500/mm³, pasireiškė sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, tai kitų gydymo kursų metu šio vaisto dozė mažinama (vietoje 100 mg/m² skiriama 75 mg/m², vietoje 75 mg/m² skiriama 60 mg/m²). Jei, sumažinus dozę iki 60 mg/m², minėtų reakcijų vis vien pasireiškia, gydymą reikia nutraukti.

Pagalbinis krūties vėžio gydymas

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

Kartu vartojant cisplatiną

Jei iš pradžių infuzuota 75 mg/m² docetakselio derinant su cisplatiną, o trombocitų skaičius ankstesnio gydymo kurso metu buvo sumažėjęs iki mažesnio kaip 25.000/mm³, pasireiškė febrilinė neutropenija arba sunkus nehematotoksinis poveikis, tai vėlesnių gydymo kursų metu infuzuojama mažesnė docetakselio dozė – 65 mg/m². Cisplatinos dozė koreguojama kaip nurodyta atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant kapecitabiną

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

Kaip koreguoti trastuzumabo dozę, nurodyta pastarojo preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant cisplatiną ir 5-fluorouracilą:

Jei nepaisant G-KSF vartojimo pasireiškia febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Jei ir toliau kartojasi komplikotos neutropenijos epizodai, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 60 iki 45 mg/m². Pasireiškus 4 laipsnio trombocitopenijai, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Tolimesnių gydymo docetakseliu kursų negalima skirti tol, kol neutrofilų kiekis netaps > 1500 ląstelių/mm³, o trombocitų skaičius > 100000 ląstelių /mm³. Jei toksinis poveikis išlieka ilgai, gydymą būtina nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

Specialios pacientų grupės:

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

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

Vaikų populiacija

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

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

Vyresnio amžiaus žmonės

Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, nėra specialių nurodymų, kaip vartoti šį vaistą vyresnio amžiaus žmonėms.

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

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

Pacientams, kurių neutrofilų skaičius iki gydymo mažesnis kaip $1\,500/\text{mm}^3$.

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

Vartojant docetakselį, taikomos ir kartu vartojamiems vaistams nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Hematologinės reakcijos

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija – neutropenija. Ryškiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo mediana – 7 dienos po vaisto vartojimo, tačiau, jei iki tol taikytas ekstensyvus gydymas, ji gali pasireikšti ir anksčiau. Reikia dažnai tirti visų docetakseliu gydomų pacientų pilnutinį kraujo vaizdą. Kitą docetakselio dozę reikia infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius tampa $1\,500/\text{mm}^3$ arba didesnis (žr. 4.2 skyrių).

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

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

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

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 reakcijų, ypač pirmosios ir antrosios infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuziją, padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti per kelias

minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų (veido paraudimo dėl kraujo priplūdimo, lokalių odos reakcijų), infuzijos nutraukti nereikia. Jei pasireiškia sunkių reakcijų, t.y. sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba išplitęs išbėrimas (eritema), būtina nedelsiant nutraukti docetakselio infuziją ir atitinkamai gydyti. Jei buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, pakartotinai docetakselio skirti negalima. 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 atvejų, kai pasireiškė lokali galūnių (delnų ir padų) odos eritema su edema, po to deskvamacija. Aprašyta atvejų, kai pasireiškė sunkių simptomų (bėrimas, po kurio įvyko deskvamacija), dėl kurių teko laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

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

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

Kvėpavimo sistemos sutrikimai

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

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

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

Jei bilirubino koncentracija serume yra didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, tai galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Jei ALT ir (arba) AST koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, šarminės fosfatazės koncentracija – daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą, tokie ligoniai nebuvo įtraukiami į pagrindinį klinikinį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi

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

Pacientai, kurių inkstai pakenkti

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

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

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

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

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 iširti 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.

Kitos atsargumo priemonės

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, itrakonazolo, klaritromicino, indinaviro, nefazodono, neflnaviro, ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino ir vorikonazolo) (žr. 4.5 skyrių).

Papildomos atsargumo priemonės taikant pagalbinį krūties vėžio gydymą

Neutropenija su komplikacijomis

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

Virškinimo trakto reakcijos

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

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

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

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių

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

Senyviems pacientams

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant 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 TAXOTERE skiriant skrandžio adenokarcinomai gydyti

Tarp 300 pacientų, kurie sirgo skrandžio vėžiu ir tyrimo metu buvo gydyti TAXOTERE kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje), 74 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, o 4 pacientai - 75 metų ir vyresni. Sunkių nepageidaujamų reiškinių vyresnio amžiaus žmonėms pasireiškė dažniau, nei jaunesniems. Įvairaus sunkumo laipsnio letargija, stomatitas bei su neutropenija susijusi infekcija 65 metų ir vyresniems pacientams pasireiškė

≥ 10% dažniau, negu jaunesniems kaip 65 metų ligoniams.

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

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 50 tūrio % bevandenio etanolio (alkoholio) t. y. iki 1,58 g bevandenio etanolio flakone, tai atitinka 40 ml alaus arba 17 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Reikėtų atkreipti dėmesį į galimą poveikį centrinei nervų sistemai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

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

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 savybių apibendrinimas visoms indikacijoms

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

- atitinkamai 1312 ir 121 pacientą, vartojusį 100 mg/m² ir 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.
- 258 pacientą, vartojusį docetakselio kartu su doksorubicinu.
- 406 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su cisplatina.
- 92 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su trastuzumabu.
- 255 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su kapecitabinu.
- 332 pacientus (TAX327), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu ar prednizolonu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 1276 pacientus (744 pacientai TAX 316 ir 532 pacientai GEICAM 9805), vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 300 skrandžio adenokarcinoma sirgusių pacientų, vartojusių docetakselio kartu su cisplatina

- ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 174 ir 251 galvos ir kaklo vėžiu sirgęs pacientas, vartoję docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Šios reakcijos apibūdintos remiantis *NCI* (Nacionalinio vėžio instituto) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (laipsnis 3 = G3; laipsnis 3-4 = G3/4; laipsnis 4 = G4) *COSTART* ir *MedDRA* terminais. Dažnių definicijos: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnai (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retai (nuo $\geq 1/1\ 0000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retai ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

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.

Vartojant docetakselio dažnai pasireiškė toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis:

Imuninės sistemos sutrikimai

Paprastai padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškėdavo per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios, dažniausiai jos būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai pastebėti simptomai buvo paraudimas dėl kraujo priplūdimo, išbėrimas lydimas niežulio arba be jo, krūtinės gniaužimas, nugaros skausmas, dusulys ir karščiavimas ar šaltkrėtis. Sunkių reakcijų metu pasireiškėdavo hipotenzija ir (arba) bronchų spazmas bei išplitęs išbėrimas arba raudonė (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo laikinų odos reakcijų, iš kurių dauguma laikytos lengvomis arba vidutinio sunkumo. Šioms reakcijoms buvo būdingas išbėrimas (lokalizuotas, dažniausiai pėdų ir plaštakų, įskaitant išreikštą

rankų ir pėdų sindromą, rečiau – rankų, veido ir krūtinės), dažnai kartu būdavo niežulys. Paprastai išberdavo per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau atsiradavo sunkių simptomų (išbėrimas, paskui deskvamacija), dėl kurių retais atvejais tekdavo laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkiems nagų pažeidimams būdinga hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmas ir onicholizė.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3-4 laipsnio - 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją; 1,7% lėmė mirtį)	Infekcija, esant 4 laipsnio neutropenijai (3-4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%) Anemija (3-4 laipsnio – 8,9%) Febrilinė neutropenija	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 4,1%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 4%) Disgeuzija (sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija Hipertenzija Kraujavimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (sunkus – 2,7%)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 5,3%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 4%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 4%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 3%)	Vidurių užkietėjimas (sunkus – 0,2%) Pilvo skausmas (sunkus – 1%); Kraujavimas iš virškinimo takto (sunkus – 0,3%)	Ezofagitas (sunkus – 0,4%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Odos reakcija (3-4 laipsnio – 5,9%) Nagų pažeidimai (sunkūs – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčių susilaikymas (sunkus – 6,5%) Astenija (sunki – 11,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija Krūtinės skausmas, nesant širdies pažeidimo (sunkus – 0,4%)	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 4%); 3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 3%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 2%)	

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo epizodai esant 3-4 laipsnio trombocitopenijai.

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5%)	
Kraujo ir limfinės sistemos	Neutropenija (3-4 laipsnio –	Febrilinė neutropenija

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
sutrikimai	54,2%) Anemija (3-4 laipsnio – 10,8%) Trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7%)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 2,5%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 3,3%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 1,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 0,8%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 1,7%)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Odos reakcija (3-4 laipsnio – 0,8%)	Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,8%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,8%) Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su doksorubicinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 91,7%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,4%) Febrilinė neutropenija Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8%)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas Aritmija (nesunki)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 7,8%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,2%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 5%) Vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,4%) Odos reakcijos (nesunkios)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 1,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 1%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m²su cisplatina dozę nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 51,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 6,9%) Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 9,6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 7,6%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,4%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 2%)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,7%) Odos reakcija (3-4 laipsnio – 0,2%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki - 0,5%)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 9,9%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,7%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (2,1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (1,3%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (0,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3%)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją karščiuojant ir vartojant antibiotikų) arba neutropeninis sepsis	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; disgeuzija; hipostezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas; Konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Limfedema	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dusulys; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas; 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; į gripą panašus sindromas; krūtinės skausmas; šaltkrėtis	Letargija
Tyrimai	Svorio padidėjimas	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 100 mg/m² su trastuzumabu dozę krūties vėžio monoterapijai, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

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%.

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su kapecitabinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		Burnos kandidamikozė (3-4 laipsnio – < 1%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 63%) Anemija (3-4 laipsnio – 10%)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 3%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1%) Apetito sumažėjimas	Dehidracija (3-4 laipsnio – 2%)
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – < 1%) Parestezija (3-4 laipsnio – < 1%)	Galvos svaigimas Galvos skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3-4 laipsnio – 2%)	Dusulys (3-4 laipsnio – 1%) Kosulys (3-4 laipsnio – < 1%) Epistaksė (3-4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 18%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 14%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1%) Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 2%) Dispepsija	Viršutinio pilvo aukšto skausmas Burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Rankų ir pėdų sindromas (3-4 laipsnio – 24%) Alopecija (3-4 laipsnio – 6%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 2%)	Dermatitas Eriteminis išbėrimas (3-4 laipsnio – < 1%) Nagų spalvos pokytis Onicholizė (3-4 laipsnio – 1%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 2%) Artralgija (3-4 laipsnio – 1%)	Galūnių skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Nugaros skausmas (3-4 laipsnio – 1%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 3%) Pireksija (3-4 laipsnio – 1%) Nuovargis arba silpnumas (3-4 laipsnio – 5%) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 1%)	Letargija Skausmas
Tyrimai		Svorio sumažėjimas 3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (9%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,3%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Anemija (3-4 laipsnio – 4,9 %)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 0,6%) Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2 %) Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0,6 %)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0,3 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3-4 laipsnio – 0 %) Dusulys (3-4 laipsnio – 0,6 %) Kosulys (3-4 laipsnio – 0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 2,4 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 1,2 %) Stomatitas arba faringitas (3-4 laipsnio – 0,9 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 1,2 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (nesunkūs)	Eksfoliacinis išbėrimas (3-4 laipsnio – 0,3 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija (3-4 laipsnio – 0,3%) Mialgija (3-4 laipsnio – 0,3%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis (3-4 laipsnio – 3,9 %) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,6 %)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 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 %)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
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 ąstos 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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 2,4 %) Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio – 2,6 %)		

MedDRA organų sistemų klasės	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: nenustatyta)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1,5 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0,6 %) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,1 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)	Sinkopė (3-4 laipsnio – 0%) Neurotoksiškumas (3-4 laipsnio – 0%) Somnolencija ((3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Sustiprėjęs ašarojimas (3-4 laipsnio < 0,1 %);	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,2 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0 %) Flebitas (3-4 laipsnio – 0 %)	Limfedema (3-4 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys (3-4 laipsnio – 0 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5,0%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 6,0 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4,2 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 3,4 %) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 0,4 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (išliekanti: <3%) Odos pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Nagų pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,4%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 0,7 %) Artralgija (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Amenorėja (3-4 laipsnio – nenustatyta)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 10 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – nenustatyta) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Tyrimai		Svorio padidėjimas (3-4 laipsnio – 0 %) arba sumažėjimas (3-4 laipsnio – 0,2 %)	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę adjuvantiniam gydymui kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu, pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, 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 TAX316 metu TAC grupėje 26 pacientams (3,5%) ir FAC grupėje 17 pacientų (2,3%) pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Kiekvienoje grupėje visiems pacientams, išskyrus vieną, praėjus daugiau nei 30 dienų po gydymo pabaigos buvo nustatytas SŠN. 2 pacientai TAC grupėje ir 4 pacientai FAC grupėje mirė nuo širdies nepakankamumo. Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. 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 TAX316 metu 687 pacientams iš 744 (92,3%) TAC grupėje ir 645 pacientams iš 736 (87,6%) FAC grupėje alopecija išliko stebėjimo laikotarpiu, po chemoterapijos pabaigos. 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 amenoreja 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 pacientėms (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientėms (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 pacientėms (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientėms (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija ir 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.

Su neutropenija susijusios komplikacijos

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

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

	Be pradinės profilaktikos G-KSF (n = 111) n (%)	Su pradine profilaktika G-KSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (4 laipsnio)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilinė neutropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Su neutropenija susijusi infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija Infekcija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 20,9%) Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 8,8%) Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,3%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Ausies ir labirintų sutrikimai		Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 1,0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3-4 laipsnio – 19,7%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 16%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 23,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 14,3%)	Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1,0%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,0%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,7%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%)	Išbėrimas ir niežulys (3-4 laipsnio – 0,7%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 0,7%)

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

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 6,3%) Neutropeninė infekcija		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 76,3%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 5,2%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas Konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos susilpnėjimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3-4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3-4 laipsnio – 0,6%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai		Venų sutrikimai (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 4,0%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 2,9%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 0,6%)	Vidurių užkietėjimas Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,6%) Pilvo skausmas Dispepsija Kraujavimas iš virškinimo takto (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 10,9 %)	Odos išbėrimas Odos sausumas Odos eksfoliacija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 3,4%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Skysčių susilaikymas Edema		
Tyrimai		Svorio padidėjimas	

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,6%)	Neutropeninė infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 12,4%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 4,0%) Febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 12,0%)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija (3-4 laipsnio – 0,4%) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,0%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas	Konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 2,0%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimai
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 13,9%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 20,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 8,4%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,8%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 12,0%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3-4 laipsnio – 0,8%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%) Kraujavimas iš virškinimo trakto (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%) Odos išbėrimas su niežuliu	Odos sausumas Deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 4,0%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 3,6%) Skysčių susilaikymas (3-4 laipsnio – 1,2%) Edema (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Svorio sumažėjimas		Svorio padidėjimas

Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje pastebėtas nepageidaujamas poveikis

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

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio (dažnis nežinomas), įskaitant ne Hodžkino limfomą, atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitoki 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

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

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo anafilaksinio šoko (kartais mirtino) atvejų.

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

Nervų sistemos sutrikimai

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

Akių sutrikimai

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

Ausų ir labirintų sutrikimai

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

Širdies sutrikimai

Aprašyta retų miokardo infarkto atvejų.

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

Aprašyta retų venų tromboembolijos atvejų.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

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

Virškinimo trakto sutrikimai

Retais atvejais pasireiškė 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 pasireiškė žarnų nepraeinamumas ir žarnų obstrukcija.

Kepenų ir tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams buvo sisteminės raudonosios vilkligės odos formos, 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. Gauta pranešimų apie tai, kad docetakselio vartojusiems pacientams atsirado į sklerodermiją panašių pokyčių (paprastai prieš tai pasireiškėdavo periferinė limfedema). Gauta pranešimų apie permanentinės alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Aprašyta retų spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno atvejų.

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

Kartu su skysčių susilaikymu ūminių oligurijos ar hipotenzijos epizodų nebuvo. Aprašyta retų dehidratacijos 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

Aprašyti keli perdozavimo atvejai. Priešnuodžio perdozuotam docetakseliui nežinoma. Perdozavus šio vaisto, pacientą reikia gydyti specializuotame skyriuje ir atidžiai stebėti gyvybines funkcijas.

Perdozavus tikėtinas nepageidaujamų reiškinių paūmėjimas. Labiausiai tikėtinos perdozavimo komplikacijos – kaulų čiulpų slopinimas, periferinis neurotoksinis poveikis ir mukozitas. Sužinojus apie perdozavimą, reikia nedelsiant skirti G-KSF, prireikus taikomos kitos simptominės priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – taksanai, ATC kodas – L01CD 02.

Veikimo mechanizmas

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

TAXOTERE derinys su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (pagalbinis gydymas)

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

Docetakselio vartojimas į limfmazgius metastazavusio tinkamo operuoti krūties vėžio pagalbiniam gydymui 18-70 metų pacientėms, kurių KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) vertinama 80% ar daugiau, pagrįstas daugiacentrio atviro atsitiktinės atrankos tyrimo duomenimis. Atlikus stratifikavimą pagal limfmazgių, kuriuose rasta metastazių, skaičių (1-3, 4+), 1491 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 75 mg/m² docetakselio 1 val. po 50 mg/m² doksorubicino ir 500 mg/m² ciklofosfamido (TAC grupė) arba 50 mg/m² doksorubicino, o paskui 500 mg/m² fluorouracilo ir 500 mg/m² ciklofosfamido (FAC grupė). Abu deriniai vartoti kas 3 savaites, iš viso 6 kursus. Docetakselis infuzuotas per 1 val., visi kiti vaistiniai preparatai vartoti intraveninio boliuso būdu pirmąjį kurso dieną. Pacientėms, kurioms pasireiškė neutropenija su komplikacijomis (febriline neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija), antrinei profilaktikai skirta G-KSF. TAC grupės pacientės infekcijos profilaktikai gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą 10 dienų nuo 5-os kiekvieno kurso dienos arba atitinkamai kitą antibiotiką. Po paskutinio chemoterapijos kurso abiejų grupių pacientėms, kurioms rasta teigiamų estrogenų ir (ar) progesterono receptorių, skirta 20 mg tamoksifeno per parą iki 5 metų. Pagalbinis spindulinis gydymas skirtas 69% TAC grupės ir 72% FAC grupės pacienčių, remiantis tyrime dalyvavusiose institucijose priimta praktika. Atliktos dvi tarpinės ir viena galutinė analizė. Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 BLSIL atvejų, jos metu stebėjimo laikotarpio mediana buvo 55 mėnesiai. Galutinė analizė atlikta, kai visi pacientai sulaukė 10-ųjų metų stebėjimo laikotarpio vizito (išskyrus atvejus, kai pacientams buvo BLSIL reiškiniai arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos simptomų išgyventas laikotarpis (BLSIL), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (BI).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68, 95 % PI (0,49-0,93), p = 0,01). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 16,5% mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,84, 95% PI (0,65-1,08), p=0,1646). BLSIL duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau

stebėta palanki tendencija TAC grupėje.

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, bendras išgyventas laikotarpis (BIL) taip pat buvo ilgesnis TAC grupėje, nes TAC gydytoms pacientėms mirties rizika buvo 24 % mažesnė lyginant su FAC grupe (rizikos koeficientas = 0,76, 95 % PI (0,46-1,26, p = 0,29). Tačiau BIL abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

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

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

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

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

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

Pacienčių pogrupis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis	
		Rizikos koeficientas*	95 % PI
Bendras	539	0,68	0,49-0,93
1 amžiaus kategorija			
<50 metai	260	0,67	0,43-1,05
≥50 metai	279	0,67	0,43-1,05
2 amžiaus kategorija			
<35 metai	42	0,31	0,11-0,89
≥35 metai	497	0,73	0,52-1,01
Hormonų receptoriai			
Neigiami	195	0,7	0,45-1,1
Teigiami	344	0,62	0,4-0,97
Naviko dydis			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologinis laipsnis			
1 laipsnis (įskaitant neįvertinamą laipsnį)	64	0,79	0,24-2,6
2 laipsnis	216	0,77	0,46-1,3
3 laipsnis	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzė			
Premenopauzė	285	0,64	0,40-1
Pomenopauzė	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Rizikos koeficientas (TAC/FAC)	
Pogrūpiai	(n=539)	(n=521)	(95% PI)	p-reikšmė
Santykinis indikacijos chemoterapijai atitikimas ^a				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Taip	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

FAC = 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI = pasikliautinis intervalas; ER = estrogenų receptoriai

PR = progesterono receptoriai

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

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

Monoterapija TAXOTERE

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

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

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

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

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

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

TAXOTERE derinys su doksorubicinu

Atliktas didelės apimties atsitiktinis III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios iki tol negydytu metastazavusiu krūties vėžiu. Viena tiriamųjų grupė (AT) gydyta doksorubicinu (50 mg/m^2) ir docetakseliu (75 mg/m^2), kita (AC) – doksorubicinu (60 mg/m^2) ir ciklofosfamidu (600 mg/m^2). Abiem atvejais nurodytų vaistų infuzuota pirmąjį kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną.

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

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

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

TAXOTERE derinys su trastuzumabu

Tirtas docetakselio ir trastuzumabo derinio poveikis pacientėms, sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu su HER2 hiperekspresija, kurioms (metastazavusio) chemoterapija anksčiau netaikyta. 186 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 100 mg/m^2 docetakselio su trastuzumabu ar be jo. 60% pacienčių prieš tai taikyta adjuvantinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas antraciklinas. Docetakselio ir trastuzumabo derinys buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar anksčiau taikyta adjuvantinė chemoterapija antraciklinais. Pagrindinis tyrimas, šio labai svarbaus tyrimo metu naudotas nustatymui, ar navikas HER2 teigiamas, buvo imunohistocheminis (IHC). Nedaugelis pacienčių tirtos fluorescencijos būdu *in situ* atlikus hibridizaciją (FISH). 87% į tyrimą įtrauktų pacienčių sirgo IHC 3+ naviku, 95% – IHC 3+ ir (ar) FISH teigiamu naviku. Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami lentelėje:

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

LLP – laikotarpis iki ligos progresavimo; “nį” rodo, kad jo trukmė negalėjo būti įvertinta arba kad

laikas vertinti dar neatėjo.

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

² Apskaičiuotoji išgyvento laikotarpio mediana.

TAXOTERE derinys su kapecitabinu

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

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

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

TAXOTERE derinys su platinos preparatais pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta

III fazės tyrime dalyvavo 1218 pacientų, sirgusių neoperuojamu IIIB ar IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Jų KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) įvertinta 70% arba geriau, šiol ligos chemoterapija anksčiau jiems netaikyta. Tyrimo dalyviai buvo atsitiktinai parinkti vartoti: 1) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) ir paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (infuzijos trukmė – 30-60 min.), kas 3 savaites (TCis); 2) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) kartu su karboplatina [plotas po kreive (AUC) – 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.], kas 3 savaites; arba 3) 25 mg/m² vinorelbino per 6-10 min. (1, 8, 15 ir 22 kurso dienomis), o paskui 100 mg/m² cisplatinos (1 kurso dieną), kas 4 savaites (VCis).

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

	TAXOTERE ir cisplatina (n = 408)	Vinorelbinas ir cisplatina (n = 404)	Statistinė analizė
Bendras išgyvenamumas (pagrindinis rodiklis)			
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	11,3	10,1	Santykinė rizika – 1,122 (97,2% PI: 0,937; 1,342)*

1 metus išgyvenę pacientai (%)	46	41	Su gydymu susijęs skirtumas – 5,4% (95% PI: -1,1; 12,0)*
2 metus išgyvenę pacientai (%)	21	14	Su gydymu susijęs skirtumas – 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Santykinė rizika – 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Su gydymu susijęs skirtumas – 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

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

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

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

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, saugumas ir veiksmingumas metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams vertintas atliekant atsitiktinės atrankos daugiacentrį III fazės tyrimą (TAX 327). Iš viso 1006 pacientai, kurių KPS \geq 60, buvo atsitiktinai paskirstyti į šias gydymo grupes:

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

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

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

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

Pacientų skaičius	141	134	137
Naviko atsako dažnis (%)	12,1	8,2	6,6
95% PI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p reikšmė*	0,1112	0,5853	-

†Stratifikuotas logaritminio rango testas

*Statistinio reikšmingumo lygmuo = 0,0175

**PSA – prostatos specifinis antigenas

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

Statistinių bendros gyvenimo kokybės skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta.

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 1 086 (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		

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 % pasikliautinieji intervalai (PI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Docetakselio ir kontrolinės grupėse 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.)		
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	--
	< 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	--

Vertinamoji baigtis	Docetakselis +ADT	Vien tik ADT
Laikotarpio iki kastracijai 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: 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 kastracijai 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 nulemto 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 nulemto klinikinės būklės blogėjimo tyrėjo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

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

Docetakselio veiksmingumas gydant skrandžio adenokarcinoma sergančius pacientus:

Vertinamoji baigtis	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)

2 metų įvertis (%)	18,4	8,8
Rizikos koeficientas (95% PI) *p reikšmė	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Bendras atsako dažnis (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p reikšmė	0,0106	
Ligos progresavimas kaip geriausias bendras atsako dažnis (%)	16,7	25,9

*Nestratifikuotas logaritminio rango testas

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

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

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

Galvos ir kaklo vėžys

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX 323)
Docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX323). Šio tyrimo metu 358 neoperuojamu lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Docetakselio grupės pacientams skirta 75 mg/m² docetakselio (T), po to 75 mg/m² cisplatinos (P), po to 5 dienas nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 750 mg/m²). Jei po 2 kursų pasireiškė bent minimali reakcija (dviem kryptimis išmatuoto naviko dydis sumažėdavo $\geq 25\%$), tokie gydymo kursai buvo kartojami kas 3 savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas gydymas spinduliais (RT), atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (TPF/RT). Palyginamosios grupės pacientams skirta 100 mg/m² cisplatinos ir po to 5 dienas 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²) (PF schema). Jei po 2 gydymo ciklų buvo gauta bent minimali reakcija ($\geq 25\%$ sumažėjo naviko dydis, jį matuojant dviejose dimensijose), tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas lokalus gydymas spinduliais, atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (PF/RT): spinduliuota įprastinėmis frakcijomis (1,8 – 2,0 kartą per parą 5 dienas per savaitę, suminė dozė 66 – 70 Gy) arba taikyta pagreitinto ar hiperfrakcionuoto gydymo spinduliais schema (du kartus per parą, 5 dienas per savaitę, minimali pertrauka tarp seansų - 6 valandos). Taikant pagreitintą schemą, rekomenduojama bendra dozė buvo 70 Gy, taikant hiperfrakcionuotą schemą – 74 Gy. Baigus chemoterapiją, navikas galėjo būti pašalintas operuojant (prieš gydymą spinduliais arba po jo). TPF grupės pacientai profilaktikai vartodavo antibiotikų: po 500 mg geriamo ciprofloksacino du kartus per parą 10 dienų (preparato būdavo pradėdama vartoti 5 kiekvieno kurso dieną). Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (PLBLP) (pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis) buvo reikšmingai ilgesnis TPF grupėje nei PF grupėje, $p = 0,0042$ (PLBLP mediana atitinkamai 11,4 ir 8,3 mėnesio, bendra pacientų stebėjimo mediana 33,7 mėnesio). Bendro išgyvenamumo mediana irgi buvo reikšmingai didesnė TPF grupėje nei PF grupėje (atitinkamai 18,6 ir 14,5 mėnesi). Mirties pavojus sumažėjo 28% ($p = 0,0128$). Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje:

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

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausias bendras atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Geriausias bendras atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Atsako į chemoterapiją ± radioterapiją trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

**Logrank testas

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus

Gyvenimo kokybės parametrai

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

Klinikinio poveikio parametrai

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

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

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX 324) docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam lokaliai progresavusiu plokščialąsteliu galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX324). Šio tyrimo metu 501 lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus

buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Tyrime dalyvavusiems pacientams naviko rezekcija buvo techniškai neįmanoma, chirurginio gydymo sėkmės tikimybė buvo labai maža, siekta išsaugoti organus. Veiksmingumas ir saugumas vertinti atsižvelgiant tik į išgyvenamumą apimančias vertinamąsias baigtis, o organų išsaugojimas formaliai nevertintas. Docetakselio grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² docetakselio (T), po to 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-4 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²) (TPF schema). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (TPF/CRT). Palyginamosios grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-5 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (PF/CRT).

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

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

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

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

* *Nekoreguotas logrank* testas

** *Nekoreguotas logrank* testas, nepritaikytas daugybiniam palyginimams

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus, nepritaikytas daugybiniams palyginimams
DN – duomenys neaktualūs

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio 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

Per 1 val. infuzavus 100 mg/m² docetakselio, didžiausia jo koncentracija plazmoje būna vidutiniškai 3,7 μ g/ml, AUC – 4,6 val. \times μ g/ml. Vidutinis suminis organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris – 113 litrų. Suminis skirtingų asmenų organizmo klirensas įvairuoja maždaug 50%. Daugiau kaip 95% docetakselio būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Eliminacija

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

Specialios grupės

Amžius ir lytis

Populiacinė docetakselio farmakokinetikos analizė atlikta su 577 pacientais. Modeliu nustatyti labai panašūs farmakokinetikos parametrai kaip I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nepriklausė nuo paciento amžiaus ir lyties.

Kepenų pakenkimas

23 pacientų kepenų funkcija, sprendžiant pagal klinikinius cheminius rodmenis, buvo lengvai arba vidutiniškai pakenkta (ALT, AST koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 1,5 karto arba daugiau, šarminės fosfatazės – 2,5 karto arba daugiau). Docetakselio suminis klirensas šių pacientų organizme buvo vidutiniškai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

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

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

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

Kapecitabinas

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

Cisplatina

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

Cisplatina ir 5-fluorouracilas

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

Prednizonas ir deksametazonas

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

Prednizonas

Prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Docetakselio potencialus kancerogeninis poveikis netirtas.

Mikrobranduolių ir chromosomų aberacijos testai su CHO-K1 (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.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Etanolis, bevandenis
Citrinų rūgštis

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai.

Po flakono atidarymo

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

Po sušvirkštimo į infuzinį maišelį

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

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

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

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

7 ml skaidraus bespalvio stiklo I tipo flakonas su rausvai raudonu aliumininiu kamšteliu ir rausvai raudonu plastmasiniu nuplėšiamu gaubteliu, kuriame yra 4 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Jei TAXOTERE koncentrato arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandeniu su muilu. Jei TAXOTERE koncentrato arba infuzinio tirpalo pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandeniu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

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

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrato infuziniam tirpalui NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir turi būti suvartojamas nedelsiant.

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

TAXOTERE 80 mg/4 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

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

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

Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukiojant rankose.

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

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1995 m. lapkričio 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. sausio 24 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Viename flakone 8 ml koncentrato yra 160 mg docetakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekviename koncentrato flakone yra 4 ml bevandenio etanolio (3,16 g).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra gelsvos arba rudai geltonos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu pagalbiniam gydymui pacientėms, sergančioms:

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

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

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

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

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

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

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

Prostatos vėžys

TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu metastazavusiam kastracijai atspariam prostatos vėžiui gydyti.

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

Skrandžio adenokarcinoma

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

Galvos ir kaklo vėžys

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

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

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

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 infuzuojama per 1 val., kas 3 savaites.

Krūties vėžys

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

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

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

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

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžiui gydyti pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta, rekomenduojama infuzuoti 75 mg/m² docetakselio, o paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (pastarosios infuzijos trukmė – 30-60 min.). Jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, buvo neveiksminga, tai rekomenduojama vartoti 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

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

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, ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 75 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė – 1 – 3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 5 dienas infuzuojama 750 mg/m² 5-fluorouracilo dozė (infuzijos trukmė yra 24 valandos, pirmoji infuzija pradedama iš karto po cisplatinos infuzijos pabaigos). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites. Prieš cisplatinos infuziją pacientams būtina skirti vaistinių preparatų nuo vėmimo bei sulašinti reikiamą kiekį skysčių. Kad sumažėtų hematologinių komplikacijų pavojus, būtina profilaktika G-KSF (žr. poskyrį „Dozės koregavimas gydymo metu“).

Galvos ir kaklo vėžys

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

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

išsaugoti organus) rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg/m², ji infuzuojama per vieną valandą, po to sulašinama 100 mg/m² cisplatinos dozė (infuzijos trukmė 30 min.-3 val.); abiejų vaistinių preparatų infuzuojama tik pirmąją dieną. Po to 1-4 dieną nuolat infuzuojama 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²). Toks gydymo kursas kartojamas kas tris savaites 3 kartus. Po chemoterapijos būtina tolesnė chemoterapija bei gydymas spinduliais.

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

Dozės koregavimas gydymo metu:

Bendros pastabos

Docetakselio infuzuojama tada, kai neutrofilų skaičius yra 1 500/mm³ arba didesnis. Jei chemoterapijos docetakseliu metu pasireiškė febrilinė neutropenija, neutrofilų skaičius ilgiau kaip savaitę buvo mažesnis kaip 500/mm³, pasireiškė sunkių ar kumuliacinių odos reakcijų arba sunki periferinė neuropatija, tai kitų gydymo kursų metu šio vaisto dozė mažinama (vietoje 100 mg/m² skiriama 75 mg/m², vietoje 75 mg/m² skiriama 60 mg/m²). Jei, sumažinus dozę iki 60 mg/m², minėtų reakcijų vis vien pasireiškia, gydymą reikia nutraukti.

Pagalbinis krūties vėžio gydymas

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

Kartu vartojant cisplatiną

Jei iš pradžių infuzuota 75 mg/m² docetakselio derinant su cisplatiną, o trombocitų skaičius ankstesnio gydymo kurso metu buvo sumažėjęs iki mažesnio kaip 25.000/mm³, pasireiškė febrilinė neutropenija arba sunkus nehematotoksinis poveikis, tai vėlesnių gydymo kursų metu infuzuojama mažesnė docetakselio dozė – 65 mg/m². Cisplatinos dozė koreguojama kaip nurodyta atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant kapecitabiną

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

Kaip koreguoti trastuzumabo dozę, nurodyta pastarojo preparato charakteristikų santraukoje.

Kartu vartojant cisplatiną ir 5-fluorouracilą:

Jei nepaisant G-KSF vartojimo pasireiškia febrilinė neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar su neutropenija susijusi infekcija, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Jei ir toliau kartojasi komplikotos neutropenijos epizodai, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 60 iki 45 mg/m². Pasireiškus 4 laipsnio trombocitopenijai, docetakselio dozė būtina sumažinti nuo 75 iki 60 mg/m². Tolimesnių gydymo docetakseliu kursų negalima skirti tol, kol neutrofilų kiekis netaps > 1500 ląstelių/mm³, o trombocitų skaičius > 100000 ląstelių /mm³. Jei toksinis poveikis išlieka ilgai, gydymą būtina nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

Specialios pacientų grupės:

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

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

Vaikų populiacija

TAXOTERE saugumas ir veiksmingumas gydant 1 mėnesio ir jaunesnius nei 18 metų vaikus, sergančius nosiaryklės karcinoma, nenustatytas. TAXOTERE vartojimas vaikams, kurie sirgtų krūties vėžiu, plaučių nesmulkialąstelinio vėžiu, prostatos vėžiu, skrandžio karcinoma, galvos ir kaklo vėžiu, neaktualus, išskyrus II arba III tipo mažai diferencijuotą nosiaryklės karcinoma.

Vyresnio amžiaus žmonės

Remiantis populiacine farmakokinetikos analize, nėra specialių nurodymų, kaip vartoti šį vaistą vyresnio amžiaus žmonėms.

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

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

Pacientams, kurių neutrofilų skaičius iki gydymo mažesnis kaip $1\,500/\text{mm}^3$.

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

Vartojant docetakselį, taikomos ir kartu vartojamiems vaistams nustatytos kontraindikacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Hematologinės reakcijos

Dažniausia docetakselio nepageidaujama reakcija – neutropenija. Ryškiausio neutrofilų skaičiaus sumažėjimo mediana – 7 dienos po vaisto vartojimo, tačiau, jei iki tol taikytas ekstensyvus gydymas, ji gali pasireikšti ir anksčiau. Reikia dažnai tirti visų docetakseliu gydomų pacientų pilnutinį kraujo vaizdą. Kitą docetakselio dozę reikia infuzuoti tada, kai neutrofilų skaičius tampa $1\,500/\text{mm}^3$ arba didesnis (žr. 4.2 skyrių).

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

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

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

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 reakcijų, ypač pirmosios ir antrosios infuzijos metu. Pradėjus docetakselio infuziją, padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti per kelias

minutes, todėl būtina turėti priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui šalinti. Dėl lengvų padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų (veido paraudimo dėl kraujo priplūdimo, lokalių odos reakcijų), infuzijos nutraukti nereikia. Jei pasireiškia sunkių reakcijų, t.y. sunki hipotenzija, bronchų spazmas arba išplitęs išbėrimas (eritema), būtina nedelsiant nutraukti docetakselio infuziją ir atitinkamai gydyti. Jei buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, pakartotinai docetakselio skirti negalima. 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 atvejų, kai pasireiškė lokali galūnių (delnų ir padų) odos eritema su edema, po to deskvamacija. Aprašyta atvejų, kai pasireiškė sunkių simptomų (bėrimas, po kurio įvyko deskvamacija), dėl kurių teko laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

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

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

Kvėpavimo sistemos sutrikimai

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

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

Pacientai, kurių kepenys pakenktos

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

Jei bilirubino koncentracija serume yra didesnė negu viršutinė normos riba ir (arba) ALT ir AST koncentracija daugiau kaip 3,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o šarminės fosfatazės koncentracija daugiau kaip 6 kartus didesnė negu viršutinė normos riba, tai galimybės nurodyti dozės mažinimo tvarką nėra. Tokiais atvejais docetakselio skiriama tik tada, kai neišvengiamai būtina. Jei ALT ir (arba) AST koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, šarminės fosfatazės koncentracija – daugiau kaip 2,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą, tokie ligoniai nebuvo įtraukiami į pagrindinį klinikinį tyrimą, kurio metu skrandžio adenokarcinoma sergantys pacientai buvo gydomi

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

Pacientai, kurių inkstai pakenkti

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

Nervų sistema

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

Toksinis poveikis širdžiai

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

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

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 iširti 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.

Kitos atsargumo priemonės

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, itrakonazolo, klaritromicino, indinaviro, nefazodono, neflnaviro, ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino ir vorikonazolo) (žr. 4.5 skyrių).

Papildomos atsargumo priemonės taikant pagalbinį krūties vėžio gydymą

Neutropenija su komplikacijomis

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

Virškinimo trakto reakcijos

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

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

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

Pacientėms, kurioms 4 ar daugiau limfmazgių rasta metastazių

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

Senyviems pacientams

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant krūties vėžio adjuvantiniam gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui

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

Atsargumo priemonės TAXOTERE skiriant 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 TAXOTERE skiriant skrandžio adenokarcinomai gydyti

Tarp 300 pacientų, kurie sirgo skrandžio vėžiu ir tyrimo metu buvo gydyti TAXOTERE kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje), 74 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, o 4 pacientai - 75 metų ir vyresni. Sunkių nepageidaujamų reiškinių vyresnio amžiaus žmonėms pasireiškė dažniau, nei jaunesniems. Įvairaus sunkumo laipsnio letargija, stomatitas bei su neutropenija susijusi infekcija 65 metų ir vyresniems pacientams pasireiškė

≥ 10% dažniau, negu jaunesniems kaip 65 metų ligoniams.
Vyresnio amžiaus žmones, kurie gydomi naudojant TCF schemą, būtina atidžiai stebėti.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 50 tūrio % bevandenio etanolio (alkoholio) t. y. iki 3,16 g bevandenio etanolio flakone, tai atitinka 80 ml alaus arba 33 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu.

Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Reikėtų atkreipti dėmesį į galimą poveikį centrinei nervų sistemai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

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

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 savybių apibendrinimas visoms indikacijoms

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

- atitinkamai 1312 ir 121 pacientą, vartojusį 100 mg/m² ir 75 mg/m² docetakselio monoterapijai.
- 258 pacientą, vartojusį docetakselio kartu su doksorubicinu.
- 406 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su cisplatina.
- 92 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su trastuzumabu.
- 255 pacientus, vartojusius docetakselio kartu su kapecitabinu.
- 332 pacientus (TAX327), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu ar prednizolonu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 1276 pacientus (744 pacientai TAX 316 ir 532 pacientai GEICAM 9805), vartojusius docetakselio kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu (kliniškai svarbūs su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 300 skrandžio adenokarcinoma sirgusių pacientų, vartojusių docetakselio kartu su cisplatina

- ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 174 ir 251 galvos ir kaklo vėžiu sirgęs pacientas, vartoję docetakselio kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu (221 pacientas – III fazės tyrimo dalyje, 79 – II fazės tyrimo dalyje) (kliniškai svarbūs su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami žemiau).
- 545 pacientus (STAMPEDE tyrime), vartojusius docetakselio kartu su prednizonu arba prednizolonu ir ADT.

Šios reakcijos apibūdintos remiantis *NCI* (Nacionalinio vėžio instituto) nustatytais bendraisiais toksiškumo kriterijais (laipsnis 3 = G3; laipsnis 3-4 = G3/4; laipsnis 4 = G4) *COSTART* ir *MedDRA* terminais. Dažnių definicijos: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnai (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retai (nuo $\geq 1/1\ 0000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retai ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

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

Nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 6 gydymo ciklų 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.

Vartojant docetakselio dažnai pasireiškė toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis:

Imuninės sistemos sutrikimai

Paprastai padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškėdavo per kelias minutes nuo docetakselio infuzijos pradžios, dažniausiai jos būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai pastebėti simptomai buvo paraudimas dėl kraujo priplūdimo, išbėrimas lydimas niežulio arba be jo, krūtinės gniaužimas, nugaros skausmas, dusulys ir karščiavimas ar šaltkrėtis. Sunkių reakcijų metu pasireiškėdavo hipotenzija ir (arba) bronchų spazmas bei išplitęs išbėrimas arba raudonė (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Buvo laikinų odos reakcijų, iš kurių dauguma laikytos lengvomis arba vidutinio sunkumo. Šioms reakcijoms buvo būdingas išbėrimas (lokalizuotas, dažniausiai pėdų ir plaštakų, įskaitant išreikštą

rankų ir pėdų sindromą, rečiau – rankų, veido ir krūtinės), dažnai kartu būdavo niežulys. Paprastai išberdavo per savaitę po docetakselio infuzijos. Rečiau atsiradavo sunkių simptomų (išbėrimas, paskui deskvamacija), dėl kurių retais atvejais tekdavo laikinai ar visam laikui nutraukti docetakselio vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sunkiems nagų pažeidimams būdinga hipopigmentacija arba hiperpigmentacija, kartais – skausmas ir onicholizė.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos (3-4 laipsnio - 5,7%, įskaitant sepsį ir pneumoniją; 1,7% lėmė mirtį)	Infekcija, esant 4 laipsnio neutropenijai (3-4 laipsnio – 4,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (4 laipsnio – 76,4%) Anemija (3-4 laipsnio – 8,9%) Febrilinė neutropenija	Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,2%)	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 5,3%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 4,1%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 4%) Disgeuzija (sunki – 0,07%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija Hipertenzija Kraujavimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys (sunkus – 2,7%)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 5,3%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 4%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 4%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 3%)	Vidurių užkietėjimas (sunkus – 0,2%) Pilvo skausmas (sunkus – 1%); Kraujavimas iš virškinimo takto (sunkus – 0,3%)	Ezofagitas (sunkus – 0,4%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Odos reakcija (3-4 laipsnio – 5,9%) Nagų pažeidimai (sunkūs – 2,6%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki – 1,4%)	Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skysčių susilaikymas (sunkus – 6,5%) Astenija (sunki – 11,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija Krūtinės skausmas, nesant širdies pažeidimo (sunkus – 0,4%)	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 4%); 3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 3%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 2%)	

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: kraujavimo epizodai esant 3-4 laipsnio trombocitopenijai.

Nervų sistemos sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

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

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5%)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 54,2%) Anemija (3-4 laipsnio – 10,8%) Trombocitopenija (4 laipsnio – 1,7%)	Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,8%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 2,5%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (nesunki)
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 3,3%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 1,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 0,8%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 1,7%)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Odos reakcija (3-4 laipsnio – 0,8%)	Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,8%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 12,4%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,8%) Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su doksorubicinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 91,7%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,4%) Febrilinė neutropenija Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,8%)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 0,4%)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
		Aritmija (nesunki)	
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 7,8%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,2%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 5%) Vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,4%) Odos reakcijos (nesunkios)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 8,1%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 1,2%) Skausmas	Infuzijos vietos reakcija	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (< 2,5%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (< 1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (< 1%)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 5,7%)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 51,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 6,9%) Trombocitopenija (4 laipsnio – 0,5%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 2,5%)		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3 laipsnio – 3,7%)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,7%)	Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0,7%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 9,6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 7,6%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,4%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 2%)	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (sunkūs – 0,7%) Odos reakcija (3-4 laipsnio – 0,2%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (sunki - 0,5%)		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (sunki – 9,9%) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,7%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 1,2%)	Infuzijos vietos reakcija Skausmas	
Tyrimai		3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (2,1%); 3-4 laipsnio ALT koncentracijos padidėjimas (1,3%)	3-4 laipsnio AST koncentracijos padidėjimas (0,5%); 3-4 laipsnio šarminės fosfatazės koncentracijos kraujyje padidėjimas (0,3%)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Febrilinė neutropenija (įskaitant neutropeniją karščiuojant ir vartojant antibiotikų) arba neutropeninis sepsis	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija; galvos skausmas; disgeuzija; hipoestezija	
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	Konjunktyvitas	
Širdies sutrikimai		Širdies funkcijos nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Limfedema	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė; ryklės ir gerklų skausmas; nazofaringitas; dusulys; kosulys; rinorėja	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas; viduriavimas; 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; į gripą panašus sindromas; krūtinės skausmas; šaltkrėtis	Letargija
Tyrimai	Svorio padidėjimas	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 100 mg/m² su trastuzumabu dozę krūties vėžio monoterapijai, aprašymas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

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%.

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² su kapecitabinu dozę krūties vėžio monoterapijai, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		Burnos kandidamikozė (3-4 laipsnio – < 1%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 63%) Anemija (3-4 laipsnio – 10%)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 3%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1%) Apetito sumažėjimas	Dehidracija (3-4 laipsnio – 2%)
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – < 1%)	Galvos svaigimas Galvos skausmas (3-4 laipsnio –

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
	Parestezija (3-4 laipsnio – < 1%)	< 1%) Periferinė neuropatija
Akių sutrikimai	Ašarojimo sustiprėjimas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas (3-4 laipsnio – 2%)	Dusulys (3-4 laipsnio – 1%) Kosulys (3-4 laipsnio – < 1%) Epistaksė (3-4 laipsnio – < 1%)
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas (3-4 laipsnio – 18%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 14%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 6%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1%) Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 2%) Dispepsija	Viršutinio pilvo aukšto skausmas Burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Rankų ir pėdų sindromas (3-4 laipsnio – 24%) Alopecija (3-4 laipsnio – 6%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 2%)	Dermatitas Eriteminis išbėrimas (3-4 laipsnio – < 1%) Nagų spalvos pokytis Onicholizė (3-4 laipsnio – 1%)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 2%) Artralgija (3-4 laipsnio – 1%)	Galūnių skausmas (3-4 laipsnio – < 1%) Nugaros skausmas (3-4 laipsnio – 1%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 3%) Pireksija (3-4 laipsnio – 1%) Nuovargis arba silpnumas (3-4 laipsnio – 5%) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 1%)	Letargija Skausmas
Tyrimai		Svorio sumažėjimas 3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (9%)

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę kartu su prednizonu arba prednizolonu metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui, sąrašas lentelės forma

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,3%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 32%) Anemija (3-4 laipsnio – 4,9 %)	Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 0,6%) Febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6%)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2 %) Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0,6 %)
Širdies sutrikimai		Kairiojo širdies skilvelio funkcijos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0,3 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Epistaksė (3-4 laipsnio – 0 %) Dusulys (3-4 laipsnio – 0,6 %) Kosulys (3-4 laipsnio – 0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 2,4 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 1,2 %) Stomatitas arba faringitas (3-4 laipsnio – 0,9 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 1,2 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija Nagų pažeidimai (nesunkūs)	Eksfoliacinis išbėrimas (3-4 laipsnio – 0,3 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija (3-4 laipsnio – 0,3%) Mialgija (3-4 laipsnio – 0,3%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis (3-4 laipsnio – 3,9 %) Skysčių susilaikymas (sunkus – 0,6 %)	

Nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 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 %)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
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 ąstos 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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 2,4 %) Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio – 2,6 %)		

MedDRA organų sistemų klasės	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: nenustatyta)		
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 0,6 %)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 1,5 %)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija (3-4 laipsnio – 0,6 %) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0 %)	Sinkopė (3-4 laipsnio – 0%) Neurotoksiškumas (3-4 laipsnio – 0%) Somnolencija ((3-4 laipsnio – 0%)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas (3-4 laipsnio < 0,1 %)	Sustiprėjęs ašarojimas (3-4 laipsnio < 0,1 %);	
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 0,2 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Hipotenzija (3-4 laipsnio – 0 %) Flebitas (3-4 laipsnio – 0 %)	Limfedema (3-4 laipsnio – 0 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys (3-4 laipsnio – 0 %)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 5,0%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 6,0 %) Vėmimas (3-4 laipsnio – 4,2 %) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 3,4 %) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,5 %)	Pilvo skausmas (3-4 laipsnio – 0,4 %)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (išliekanti: <3%) Odos pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Nagų pažeidimas (3-4 laipsnio – 0,4%)		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija (3-4 laipsnio – 0,7 %) Artralgija (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Amenorėja (3-4 laipsnio – nenustatyta)		

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija (3-4 laipsnio – 10 %) Karščiavimas (3-4 laipsnio – nenustatyta) Periferinė edema (3-4 laipsnio – 0,2 %)		
Tyrimai		Svorio padidėjimas (3-4 laipsnio – 0 %) arba sumažėjimas (3-4 laipsnio – 0,2 %)	

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų, atsiradusių vartojant TAXOTERE 75 mg/m² dozę adjuvantiniam gydymui kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu, pacientėms, sergančioms į limfmazgius metastazavusiu (TAX 316) ir į limfmazgius nemetastazavusiu (GEICAM 9805) krūties vėžiu, 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 TAX316 metu TAC grupėje 26 pacientams (3,5%) ir FAC grupėje 17 pacientų (2,3%) pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. Kiekvienoje grupėje visiems pacientams, išskyrus vieną, praėjus daugiau nei 30 dienų po gydymo pabaigos buvo nustatytas SŠN. 2 pacientai TAC grupėje ir 4 pacientai FAC grupėje mirė nuo širdies nepakankamumo. Tyrimo GEICAM 9805 metu TAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) ir FAC grupėje 3 pacientėms (0,6%) stebėjimo laikotarpiu pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas. 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 TAX316 metu 687 pacientams iš 744 (92,3%) TAC grupėje ir 645 pacientams iš 736 (87,6%) FAC grupėje alopecija išliko stebėjimo laikotarpiu, po chemoterapijos pabaigos. 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 amenoreja 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 pacientėms (0,9%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje limfedema išliko 4 pacientėms (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 pacientėms (0,8%) FAC grupėje. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje astenija išliko 2 pacientėms (0,4%) TAC grupėje ir 2 pacientėms (0,4%) FAC grupėje.

Ūminė leukemija ir 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.

Su neutropenija susijusios komplikacijos

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

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

	Be pradinės profilaktikos G-KSF (n = 111) n (%)	Su pradine profilaktika G-KSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (4 laipsnio)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilinė neutropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Su neutropenija susijusi infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeninė infekcija (3-4 laipsnio)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija Infekcija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija (3-4 laipsnio – 20,9%) Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 8,8%) Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (3-4 laipsnio – 1,7%)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 11,7%)	
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 8,7%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,3%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,3%)
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Ausies ir labirintų sutrikimai		Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 0%)
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 1,0 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas (3-4 laipsnio – 19,7%) Pykinimas (3-4 laipsnio – 16%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 23,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 14,3%)	Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 1,0%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,0%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,7%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%)	Išbėrimas ir niežulys (3-4 laipsnio – 0,7%) Nagų pažeidimai (3-4 laipsnio – 0,7%)

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

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

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

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 6,3%) Neutropeninė infekcija		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 76,3%) Anemija (3-4 laipsnio – 9,2%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 5,2%)	Febrilinė neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (nesunkus)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 0,6%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,6%)	Galvos svaigimas	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas Konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Klausos susilpnėjimas	
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija (3-4 laipsnio – 1,7%)	Aritmija (3-4 laipsnio – 0,6%)

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai		Venų sutrikimai (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 4,0%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 2,9%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 0,6%)	Vidurių užkietėjimas Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 0,6%) Pilvo skausmas Dispepsija Kraujavimas iš virškinimo takto (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 10,9 %)	Odos išbėrimas Odos sausumas Odos eksfoliacija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,6%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 3,4%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 0,6%) Skysčių susilaikymas Edema		
Tyrimai		Svorio padidėjimas	

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

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (3-4 laipsnio – 3,6%)	Neutropeninė infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Vėžio sukeltas skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (3-4 laipsnio – 83,5%) Anemija (3-4 laipsnio – 12,4%) Trombocitopenija (3-4 laipsnio – 4,0%) Febrilinė neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija (3-4 laipsnio – 12,0%)		
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija arba parosmija (3-4 laipsnio – 0,4%) Periferinė sensorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 1,2%)	Galvos svaigimas (3-4 laipsnio – 2,0%) Periferinė motorinė neuropatija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Akių sutrikimai		Ašarojimo sustiprėjimas	Konjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Klausos susilpnėjimas (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Širdies sutrikimai		Aritmija (3-4 laipsnio – 2,0%)	Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai			Venų sutrikimai
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas (3-4 laipsnio – 13,9%) Stomatitas (3-4 laipsnio – 20,7%) Vėmimas (3-4 laipsnio – 8,4%) Viduriavimas (3-4 laipsnio – 6,8%) Ezofagitas arba disfagija arba odinofagija (3-4 laipsnio – 12,0%) Vidurių užkietėjimas (3-4 laipsnio – 0,4%)	Dispepsija (3-4 laipsnio – 0,8%) Virškinimo trakto skausmas (3-4 laipsnio – 1,2%) Kraujavimas iš virškinimo trakto (3-4 laipsnio – 0,4%)	

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos	Dažnos nepageidaujamos reakcijos	Nedažnos nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija (3-4 laipsnio – 4,0%) Odos išbėrimas su niežuliu	Odos sausumas Deskvamacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija (3-4 laipsnio – 0,4%)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Letargija (3-4 laipsnio – 4,0%) Karščiavimas (3-4 laipsnio – 3,6%) Skysčių susilaikymas (3-4 laipsnio – 1,2%) Edema (3-4 laipsnio – 1,2%)		
Tyrimai	Svorio sumažėjimas		Svorio padidėjimas

Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje pastebėtas nepageidaujamas poveikis

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

Pranešta apie antrojo pirminio vėžio (dažnis nežinomas), įskaitant ne Hodžkino limfomą, atvejus, kai docetakselio vartota kartu skiriant ir kitoki 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

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

Imuninės sistemos sutrikimai

Buvo anafilaksinio šoko (kartais mirtino) atvejų.

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

Nervų sistemos sutrikimai

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

Akių sutrikimai

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

Ausų ir labirintų sutrikimai

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

Širdies sutrikimai

Aprašyta retų miokardo infarkto atvejų.

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

Aprašyta retų venų tromboembolijos atvejų.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos 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 pasireiškė žarnų nepraeinamumas ir žarnų obstrukcija.

Kepenų ir tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

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

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Docetakselį vartojantiems pacientams buvo sisteminės raudonosios vilkligės odos formos, 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. Gauta pranešimų apie tai, kad docetakselio vartojusiems pacientams atsirado į sklerodermiją panašių pokyčių (paprastai prieš tai pasireiškėdavo periferinė limfedema). Gauta pranešimų apie permanentinės alopecijos atvejus (dažnis nežinomas).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

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

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).

Kartu su skysčių susilaikymu ūminių oligurijos ar hipotenzijos epizodų nebuvo. Aprašyta retų dehidratacijos 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, hipomagnezijos 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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – taksanai, ATC kodas – L01CD 02.

Veikimo mechanizmas

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

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

TAXOTERE derinys su doksorubicinu ir ciklofosfamidą (pagalbinis gydymas)

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

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

pasireiškė neutropenija su komplikacijomis (febriline neutropenija, ilgalaikė neutropenija ar infekcija), antrinei profilaktikai skirta G-KSF. TAC grupės pacientės infekcijos profilaktikai gėrė po 500 mg ciprofloksacino 2 kartus per parą 10 dienų nuo 5-os kiekvieno kurso dienos arba atitinkamai kitą antibiotiką. Po paskutinio chemoterapijos kurso abiejų grupių pacientėms, kurioms rasta teigiamų estrogenų ir (ar) progesterono receptorių, skirta 20 mg tamoksifeno per parą iki 5 metų. Pagalbinis spindulinis gydymas skirtas 69% TAC grupės ir 72% FAC grupės pacienčių, remiantis tyrimė dalyvavusiose institucijose priimta praktika. Atliktos dvi tarpinės ir viena galutinė analizė. Pirmoji tarpinė analizė suplanuota praėjus 3 metams nuo dienos, kai tyrime pradėjo dalyvauti pusė tiriamųjų. Antroji tarpinė analizė atlikta, kai bendrai nustatyta 400 BLSIL atvejų, jos metu stebėjimo laikotarpio mediana buvo 55 mėnesiai. Galutinė analizė atlikta, kai visi pacientai sulaukė 10-ųjų metų stebėjimo laikotarpio vizito (išskyrus atvejus, kai pacientams buvo BLSIL reiškinų arba jie iš stebėjimo pasitraukė anksčiau). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis yra be ligos simptomų išgyventas laikotarpis (BLSIL), o antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas (BI).

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

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

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

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

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

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

Daugiacentrio, atvirojo, atsitiktinės parinkties tyrimo duomenys patvirtina TAXOTERE vartojimą pagalbiniam gydymui pacienčių, sergančių tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurioms gali būti taikoma chemoterapija. 1060 pacientės, sergančios tinkamu operuoti į limfmazgius nemetastazavusiu krūties vėžiu su didele atkryčio rizika pagal 1998 *St.Gallen* kriterijus (naviko dydis > 2 cm ir (arba) neigiamas ER ir PR ir (arba) didelis histologinis branduolių diferenciacijos laipsnis (2 arba 3 laipsnis) ir (arba) amžius < 35 metai) buvo atsitiktinai suskirstytos ir vartojo arba TAXOTERE 75 mg/m², skiriamo praėjus 1 valandai po doksorubicino 50 mg/m² ir ciklofosfamido 500 mg/m² vartojimo (539 pacientės TAC grupėje), arba doksorubicino 50 mg/m² skiriamo po fluorouracilo 500 mg/m² ir ciklofosfamido 500 mg/m² (521 pacientė FAC grupėje). Abi gydymo schemas buvo taikomos kartą kas 3 savaites 6 gydymo kursus. TAXOTERE buvo suleidžiamas 1 valandos trukmės infuzijos metu, visi kiti vaistiniai preparatai buvo vartojami į veną

pirmąją dieną kas tris savaites. Kai buvo atrinkta 230 pacienčių, TAC grupėje pradžioje buvo privaloma profilaktiškai vartoti G-KSF. 4 laipsnio neutropenijos, febrilinės neutropenijos ir su neutropeninės infekcijos dažnis buvo mažesnis pacientėms, kurios pradžioje profilaktikai vartojo G-KSF (žr. 4.8 skyrių). Po paskutinio chemoterapijos kurso, abiejų grupių pacientės, kurioms nustatyti ER ir PR teigiami navikai, vartojo tamoksifeną 20 mg kartą per parą 5 metus. Pagalbinis spindulinis gydymas buvo taikomas pagal dalyvaujančiose institucijose esančias gaires. Jis buvo pritaikytas 57,3 % pacienčių, kurios buvo gydytos taikant TAC schemą ir 51,2 % gydytoms taikant FAC schemą.

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

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis be ligos reiškinų išgyventas laikotarpis TAC grupėje lyginant su FAC grupe. TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 32 % mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,68, 95 % PI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Pasiekus 10 metų ir 5 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, TAC gydytoms pacientėms atkryčio rizika buvo 16,5% mažesnė nei FAC gydytųjų grupėje (rizikos koeficientas = 0,84, 95% PI (0,65-1,08), $p=0,1646$). BLSIL duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau stebėta palanki tendencija TAC grupėje.

Pasiekus 77 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą, bendras išgyventas laikotarpis (BIL) taip pat buvo ilgesnis TAC grupėje, nes TAC gydytoms pacientėms mirties rizika buvo 24 % mažesnė lyginant su FAC grupe (rizikos koeficientas = 0,76, 95 % PI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Tačiau BIL abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė.

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

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

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

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

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

Pacienčių pogrupis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinų išgyventas laikotarpis	
		Rizikos koeficientas*	95 % PI
Bendras	539	0,68	0,49-0,93
1 amžiaus kategorija			
<50 metai	260	0,67	0,43-1,05
≥50 metai	279	0,67	0,43-1,05
2 amžiaus kategorija			
<35 metai	42	0,31	0,11-0,89
≥35 metai	497	0,73	0,52-1,01
Hormonų receptoriai			
Neigiami	195	0,7	0,45-1,1
Teigiami	344	0,62	0,4-0,97

Pacienčių pogrupis	Pacienčių skaičius TAC grupėje	Be ligos reiškinių išgyventas laikotarpis	
		Rizikos koeficientas*	95 % PI
Bendras	539	0,68	0,49-0,93
Naviko dydis			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologinis laipsnis			
1 laipsnis (įskaitant neįvertinamą laipsnį)	64	0,79	0,24-2,6
2 laipsnis	216	0,77	0,46-1,3
3 laipsnis	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzė			
Premenopauzė	285	0,64	0,40-1
Pomenopauzė	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Rizikos koeficientas (TAC/FAC) (95% PI)	p-reikšmė
Pogrupiai				
Santykiniškas indikacijos chemoterapijai atitikimas ^a				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Taip	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

FAC = 5-fluorouracilas, doksorubicinas ir ciklofosfamidai

PI = pasikliautinis intervalas; ER = estrogenų receptoriai

PR = progesterono receptoriai

^a ER/PR-neigiami arba 3 laipsnio ar naviko dydis >5 cm

Apskaičiuotas rizikos koeficientas gautas naudojantis Cox proporcinės rizikos modeliu gydomąją grupę laikant faktoriumi.

Monoterapija TAXOTERE

Atlikti du atsitiktiniai III fazės palyginamieji tyrimai su pacientėmis, sergančiomis metastazavusiu krūties vėžiu. Prieš tai 326 šiame tyrime dalyvavusios pacientės buvo neveiksmingas gydymas alkilinančiais vaistais, o 392 pacientės – antraciklinais. Docetakselio infuzuota rekomenduojamomis dozėmis ir tvarka (100 mg/m² kas 3 savaites).

Pacientėms, kurioms gydymas alkilinančiais vaistais buvo neveiksmingas, palygintas docetakselio ir doksorubicino (75 mg/m² kas 3 savaites) poveikis. Docetakselis sukėlė atsaką dažniau (docetakselis – 52%, doksorubicinas – 37%, p = 0,01) ir greičiau (docetakselis – per 12 savaites, doksorubicinas – per 23 savaites, p = 0,007), tačiau nepakeitė bendrosios išgyvenimo trukmės (docetakselis – 15 mėn., doksorubicinas – 14 mėn., p = 0,38) ir laikotarpio iki ligos progresavimo trukmės (docetakselis – 27 mėn., doksorubicinas – 23 mėn., p = 0,54). Trys docetakseliu gydytos pacientės (2%) nutraukė

vaisto vartojimą dėl skysčių susilaikymo, 15 (9%) doksorubicinu gydytų pacienčių – dėl kardiotoksinio poveikio (3 pacientės mirė nuo stazinio širdies nepakankamumo).

Pacientėms, kurioms gydymas antraciklinais buvo neveiksmingas, docetakselio poveikis palygintas su mitomicino C (12 mg/m² kas 6 savaites) ir vinblastino (6 mg/m² kas 3 savaites) derinio poveikiu. Docetakselis dažniau sukėlė atsaką (33% palyginus su 12%, $p < 0,0001$), prailgino laikotarpį iki ligos progresavimo (19 savaičių palyginus su 11 savaičių, $p = 0,0004$) ir bendrąją išgyvenimo trukmę (11 mėn. palyginus su 9 mėn., $p = 0,01$).

Šių dvejų III fazės klinikinių tyrimų metu nustatytas docetakselio saugumo pobūdis buvo panašus į nustatytą II fazės tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Atviro daugelyje centrų vykusio atsitiktinių imčių III fazės tyrimo metu lygintas docetakselio monoterapijos bei gydymo paklitakseliu veiksmingumas pažengusių krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurie ankstesnio gydymo metu vartojo antraciklino. Viso 449 pacientams atsitiktiniu būdu buvo parinktas gydymas arba vien tik docetakseliu (100 mg/m² dozę infuzuojant per 1 valandą) arba vien tik paklitakseliu (175 mg/m² dozę infuzuojant per 3 valandas). Abiejų gydymų kursai kartoti kas 3 savaites.

Nors pagrindinė vertinamoji baigtis (bendras atsako dažnis) nesiskyrė (32% ir 25%, $p = 0,10$), docetakselis pailgino laikotarpio iki ligos progresavimo medianą (24,6 savaitės ir 15,6 savaitės; $p < 0,01$) bei išgyvento laikotarpio medianą (15,3 mėnesio ir 12,7 mėnesio; $p = 0,03$).

Pacientams, kuriems taikyta monoterapija docetakseliu, dažniau pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių (55,4%), palyginti su vartojusiais paklitakselio (23,0%).

TAXOTERE derinys su doksorubicinu

Atliktas didelės apimties atsitiktinis III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 429 pacientės, sergančios iki tol negydytu metastazavusiu krūties vėžiu. Viena tiriamųjų grupė (AT) gydyta doksorubicinu (50 mg/m²) ir docetakseliu (75 mg/m²), kita (AC) – doksorubicinu (60 mg/m²) ir ciklofosfamidu (600 mg/m²). Abiem atvejais nurodytų vaistų infuzuota pirmąjį kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną.

- AT grupės tiriamųjų laikotarpis iki ligos progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis negu AC ($p = 0,0138$). Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana AT grupėje buvo 37,3 savaitės (95% pasikliautinumo intervalas – 33,4-42,1 savaitės), AC grupėje – 31,9 savaitės (95% pasikliautinumo intervalas – 27,4-36 savaitės).
- Bendras atsako dažnis AT grupėje buvo reikšmingai didesnis negu AC ($p = 0,009$). Bendras atsako dažnis AT grupėje buvo 59,3% (95% pasikliautinumo intervalas – 52,8-65,9%), AC grupėje – 46,5% (95% pasikliautinumo intervalas – 39,8-53,2%).

Šio tyrimo metu AT grupės tiriamosioms dažniau negu AC grupės pasireiškė sunki neutropenija (atitinkamai 90% ir 68,6%), febrilinė neutropenija (33,3% ir 10%), infekcija (8% ir 2,4%), viduriavimas (7,5% ir 1,4%), astenija (8,5% ir 2,4%), skausmas (2,8% ir 0%). Kita vertus, AC grupės tiriamosioms dažnesnė buvo sunki anemija (atitinkamai 15,8% ir 8,5%) bei sunkus kardiotoksinis poveikis: stazinis širdies nepakankamumas (atitinkamai 3,8% ir 2,8%), absoliučios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas 20% ar daugiau (13,1% ir 6,1%), absoliučios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas 30% ar daugiau (6,2% ir 1,1%). Dėl vaistų toksinio poveikio mirė 1 AT grupės pacientė (pasireiškė stazinis širdies nepakankamumas) ir 4 AC grupės pacientės (1 ištiko sepsinis šokas, 3 – stazinis širdies nepakankamumas).

Abiejų grupių tiriamųjų gyvenimo kokybė (remiantis *EORTC* klausimų rinkiniu) gydymo bei vėlesnio stebėjimo laikotarpiu buvo panaši ir stabili.

TAXOTERE derinys su trastuzumabu

Tirtas docetakselio ir trastuzumabo derinio poveikis pacientėms, sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu su HER2 hiperekspresija, kurioms (metastazavusio) chemoterapija anksčiau netaikyta. 186 pacientės atsitiktinai parinktos vartoti 100 mg/m² docetakselio su trastuzumabu ar be jo. 60% pacienčių prieš tai taikyta adjuvantinė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas antraciklinas.

Docetakselio ir trastuzumabo derinys buvo veiksmingas nepriklausomai nuo to, ar anksčiau taikyta adjuvantinė chemoterapija antraciklinais. Pagrindinis tyrimas, šio labai svarbaus tyrimo metu naudotas nustatymui, ar navikas HER2 teigiamas, buvo imunohistocheminis (IHC). Nedaugelis pacienčių tirtos fluorescencijos būdu *in situ* atlikus hibridizaciją (FISH). 87% į tyrimą įtrauktų pacienčių sirgo IHC 3+ naviku, 95% – IHC 3+ ir (ar) FISH teigiamu naviku. Gydomo veiksmingumo duomenys apibendrinami lentelėje:

Rodiklis	Docetakselis ir trastuzumabas ¹ (n = 92)	Docetakselis ¹ (n = 94)
Atsako dažnis (95% PI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Atsako trukmės mediana (mėn.) (95% PI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
LLP mediana (mėn.) (95% PI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.) (95% PI)	30,5 ² (26,8-nį)	22,1 ² (17,6-28,9)

LLP – laikotarpis iki ligos progresavimo; “nį” rodo, kad jo trukmė negalėjo būti įvertinta arba kad laikas vertinti dar neatėjo.

¹ Skaičiuojant visas į tyrimą įtrauktas (planuotas gydyti) pacientes.

² Apskaičiuotoji išgyvento laikotarpio mediana.

TAXOTERE derinys su kapecitabinu

Daugelyje centrų atlikto atsitiktinio kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo duomenys pagrindžia docetakselio derinimą su kapecitabinu lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti po neveiksmingos citotoksinės chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo antraciklinas. Šio tyrimo metu 255 pacientės buvo atsitiktinai parinktos vartoti docetakselį (infuzuota 75 mg/m² per 1 val. į veną, kas 3 savaites) ir kapecitabiną (po 1250 mg/m² 2 kartus per parą 2 savaites paskui darant savaitės pertrauką), 256 – tik docetakselį (infuzuota 100 mg/m² per 1 val. į veną, kas 3 savaites). Docetakselį ir kapecitabiną kartu vartojusios grupės pacientės išgyveno ilgiau (p = 0,0126). Išgyvento laikotarpio mediana docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 442 dienos, gydymo tik docetakseliu grupėje – 352 dienos. Bendras objektyvaus atsako dažnis visoje atsitiktinai parinktoje populiacijoje (tyrėjo vertinimu) docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 41,6%, docetakselio – 29,7% (p = 0,0058). Laikotarpis iki ligos progresavimo buvo ilgesnis docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje (p < 0,0001). Jo mediana docetakselio ir kapecitabino derinio grupėje buvo 186 dienos, docetakselio – 128 dienos.

Plaučių nesmulkiųjų ląstelių vėžys

Pacientai, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija (su radioterapija arba be jos)

Su jau gydytais pacientais atliktas III fazės tyrimas parodė, kad, vartojant docetakselį 75 mg/m² dozėmis, laikotarpis iki ligos progresavimo yra reikšmingai ilgesnis negu apsiribojus geriausia palaikomąja priežiūra (laikotarpis iki ligos progresavimo truko atitinkamai 12,3 ir 7 savaites). Vienerius metus išgyvenusių pacientų skaičius docetakselio grupėje taip pat buvo reikšmingai didesnis (atitinkamai 40% ir 16%). Be to, vartojant docetakselį 75 mg/m² dozėmis, mažiau reikėjo morfino grupės analgetikų (p < 0,01), nemorfininių analgetikų (p < 0,01), kitų su liga susijusių vaistinių preparatų (p < 0,06) ir radioterapijos (p < 0,01) (palyginus su pacientais, turėjusiais geriausiai palaikomąją priežiūrą).

Bendras atsako dažnis, skaičiuojant pacientus, kurių būklė buvo galima įvertinti, buvo 6,8%, atsako trukmės mediana – 26,1 savaitė.

TAXOTERE derinys su platinos preparatais pacientams, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta

III fazės tyrime dalyvavo 1218 pacientų, sirgusių neoperuojamu IIIB ar IV stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Jų KPS (būklė pagal *Karnofsky* skalę) įvertinta 70% arba geriau, šiol ligos

chemoterapija anksčiau jiems netaikyta. Tyrimo dalyviai buvo atsitiktinai parinkti vartoti: 1) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) ir paskui tuoj pat 75 mg/m² cisplatinos (infuzijos trukmė – 30-60 min.), kas 3 savaites (TCis); 2) 75 mg/m² docetakselio (infuzijos trukmė – 1 val.) kartu su karboplatina [plotas po kreive (AUC) – 6 mg/ml×min., infuzijos trukmė – 30-60 min.], kas 3 savaites; arba 3) 25 mg/m² vinorelbino per 6-10 min. (1, 8, 15 ir 22 kurso dienomis), o paskui 100 mg/m² cisplatinos (1 kurso dieną), kas 4 savaites (VCis).

Išgyvenimo trukmės, laikotarpio iki ligos progresavimo medianos, ir atsako dažnio duomenys, nustatyti dvejose tyrimo grupėse, pateikiami lentelėje:

	TAXOTERE ir cisplatina (n = 408)	Vinorelbinas ir cisplatina (n = 404)	Statistinė analizė
Bendras išgyvenamumas (pagrindinis rodiklis)			
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	11,3	10,1	Santykinė rizika – 1,122 (97,2% PI: 0,937; 1,342)*
1 metus išgyvenę pacientai (%)	46	41	Su gydymu susijęs skirtumas – 5,4% (95% PI: -1,1; 12,0)*
2 metus išgyvenę pacientai (%)	21	14	Su gydymu susijęs skirtumas – 6,2% (95% PI: 0,2; 12,3)
Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana (savaitės)	22,0	23,0	Santykinė rizika – 1,032 (95% PI: 0,876; 1,216)
Bendras atsako dažnis (%)	31,6	24,5	Su gydymu susijęs skirtumas – 7,1% (95% PI: 0,7; 13,5)

*: Koreguota daugeliui lyginimų ir pritaikyta stratifikavimo veiksniais (ligos stadijai, gydymo regionui), remiantis pacientų populiacijos, kurios stebėjimo duomenis galima įvertinti, duomenimis.

Antriniai rodikliai buvo skausmo, bendros gyvenimo kokybės (*EuroQoL-5D*), įvertinimo pagal plaučių vėžio simptomų skalę ir būklės pagal *Karnofsky* skalę pokyčiai. Gydymo veiksmingumo vertinimas pagal šiuos rodiklius patvirtino pagrindinio rodiklio duomenis.

Nepavyko įrodyti nei ekvivalentiško, nei ne mažesnio docetakselio ir karboplatinės derinio veiksmingumo palyginus su vinorelbino ir cisplatinės deriniu.

Prostatos vėžys

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys

Docetakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, saugumas ir veiksmingumas metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams vertintas atliekant atsitiktinės atrankos daugiacentrį III fazės tyrimą (TAX 327). Iš viso 1006 pacientai, kurių KPS ≥ 60, buvo atsitiktinai paskirstyti į šias gydymo grupes:

- docetakselio 75 mg/m² kas 3 savaites, 10 ciklų;
- docetakselio 30 mg/m² kas savaitę pirmas penkias 6 savaitių ciklo savaites, 5 ciklus;
- mitoksantronas 12 mg/m² kas 3 savaites, 10 ciklų.

Visų 3 grupių pacientai kartu vartojo po 5 mg prednizono ar prednizolono 2 kartus per parą be pertraukų.

Docetakselį kas 3 savaites vartojusių pacientų bendra išgyvento laikotarpio trukmė buvo reikšmingai ilgesnė negu vartojusių mitoksantroną. Docetakselį kas savaitę vartojusių pacientų išgyventas laikotarpis nebuvo statistiškai reikšmingai ilgesnis negu kontrolinės mitoksantrono grupės. Gydymo veiksmingumo kriterijai, lyginant docetakselio grupes su kontroline, apibendrinti lentelėje:

Gydymo veiksmingumo kriterijus	Docetakselis kas 3 savaites	Docetakselis kas savaitę	Mitoksantronas kas 3 savaites
Pacientų skaičius	335	334	337
Išgyvento laikotarpio mediana (mėn.)	18,9	17,4	16,5
95% PI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Santykinė rizika	0,761	0,912	-
95% PI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	-
p reikšmė†*	0,0094	0,3624	-
Pacientų skaičius	291	282	300
PSA** atsako dažnis (%)	45,4	47,9	31,7
95% PI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p reikšmė*	0,0005	< 0,0001	-
Pacientų skaičius	153	154	157
Skausmo atsako dažnis (%)	34,6	31,2	21,7
95% PI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p reikšmė*	0,0107	0,0798	-
Pacientų skaičius	141	134	137
Naviko atsako dažnis (%)	12,1	8,2	6,6
95% PI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p reikšmė*	0,1112	0,5853	-

†Stratifikuotas logaritminio rango testas

*Statistinio reikšmingumo lygmuo = 0,0175

**PSA – prostatai specifinis antigenas

Atsižvelgiant į tai, kad kas savaitę vartojamo docetakselio saugumas buvo šiek tiek geresnis, nei docetakselio infuzuojant kas 3 savaites, tikėtina, kad kai kuriems pacientams gali būti naudinga docetakselio vartoti kas savaitę.

Statistinių bendros gyvenimo kokybės skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta.

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 1 086 (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	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 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 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 grupėse veiksmingumo rezultatai apibendrinti toliau pateikiamoje lentelėje.

Metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžių 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*	< 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 kastracijai 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 savaitių pertrauka.

^b Laikotarpis iki kastracijai 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 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 nulemtu klinikinės būklės blogėjimo tyrėjo sprendimu).

Skrandžio adenokarcinoma

Buvo atliktas daugiacentris atviras atsitiktinių imčių tyrimas, kurio metu vertintas pacientų, kurie sirgo metastazavusia skrandžio adenokarcinoma, įskaitant skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinomą, ir kuriems metastazavusios ligos chemoterapija anksčiau netaikyta, gydymo docetakseliu veiksmingumas bei saugumas. Viso 445 pacientai, kurių KPS buvo > 70, gydyti arba docetakseliu (T) (75 mg/m² 1 parą), cisplatina (C) (75 mg/m² 1 parą) ir 5-fluorouracilu (F) (750 mg/m² per

parą 5 dienas), arba cisplatina (100 mg/m² 1 parą) ir 5-fluorouracilu (1000 mg/m² per parą 5 dienas). Gydomo ciklo trukmė TCF grupėje buvo 3 savaitės, CF grupėje - 4 savaitės. TCF grupėje pacientui skirtų gydymo ciklų mediana buvo 6 (1-16), o CF grupėje 4 (1-12). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikotarpis iki ligos progresavimo (angl. *Time to progression* (TTP)). TCF grupės gydymo rezultatai buvo geresni: progresavimo pavojus sumažėjo 32,1% o TTP buvo reikšmingai ilgesnis (p = 0,0004). Bendras išgyvenamumas TCF grupėje buvo reikšmingai ilgesnis (p = 0,0201), mirties pavojus sumažėjo 22,7%. Gydomo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje.

Docetakselio veiksmingumas gydant skrandžio adenokarcinoma sergančius pacientus:

Vertinamoji baigtis	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediana (mėnesiai) (95% PI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 metų įvertis (%) Rizikos koeficientas (95% PI) *p reikšmė	18,4 8,8 1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Bendras atsako dažnis (CR+PR) (%) p reikšmė	36,7	25,4
	0,0106	
Ligos progresavimas kaip geriausias bendras atsako dažnis (%)	16,7	25,9

*Nestratifikuotas logaritminio rango testas

Pogrūpių (pacientus skirstant pagal amžių, lytį ar rasę) analizė patvirtino pastovų TCF pranašumą prieš CF.

Papildomos išgyvenamumo analizės (stebėjimo mediana – 41,6 mėnesio) metu tolesnio statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, tačiau visada TCF grupės gydymo rezultatai buvo palankesni, o 18 - 30 stebėjimo mėnesiais TCF pranašumas prieš CF buvo akivaizdus.

Gyvenimo kokybės bei klinikinio poveikio analizė parodė pastovų TCF pranašumą. TCF grupės pacientams laikotarpis iki bendros sveikatos būklės pablogėjimo (vertinant remtasi QLQ-C30 klausimynu) buvo 5% ilgesnis (p = 0,0121), o laikotarpis iki būklės pablogėjimo, vertinat pagal *Karnofsky* skalę, irgi buvo ilgesnis (p = 0,0088) (lyginta su CF grupės pacientais).

Galvos ir kaklo vėžys

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau gydoma spinduliais (TAX 323)
Docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam plokščialąstelinio galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX323). Šio tyrimo metu 358 neoperuojamu lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Docetakselio grupės pacientams skirta 75 mg/m² docetakselio (T), po to 75 mg/m² cisplatinos (P), po to 5 dienas nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 750 mg/m²). Jei po 2 kursų pasireiškė bent minimali reakcija (dviem kryptimis išmatuoto naviko dydis sumažėdavo ≥ 25%), tokie gydymo kursai buvo kartojami kas 3 savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas gydymas spinduliais (RT), atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (TPF/RT). Palyginamosios grupės pacientams skirta 100 mg/m² cisplatinos ir po to 5 dienas 5-fluorouracilo (paros dozė 1000 mg/m²) (PF schema). Jei po 2 gydymo ciklų buvo gauta

bent minimali reakcija ($\geq 25\%$ sumažėjo naviko dydis, jį matuojant dviejose dimensijose), tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 4 kartus. Baigus chemoterapiją, mažiausiai po 4 savaitių, bet daugiausiai po 7 savaitių pacientams, kuriems liga neprogresavo, 7 savaites taikytas lokalus gydymas spinduliais, atsižvelgiant į įstaigoje patvirtintas gaires (PF/RT): spinduliuota įprastinėmis frakcijomis (1,8 – 2,0 kartą per parą 5 dienas per savaitę, suminė dozė 66 – 70 Gy) arba taikyta pagreitinto ar hiperfrakcionuoto gydymo spinduliais schema (du kartus per parą, 5 dienas per savaitę, minimali pertrauka tarp seansų - 6 valandos). Taikant pagreitintą schemą, rekomenduojama bendra dozė buvo 70 Gy, taikant hiperfrakcionuotą schemą – 74 Gy. Baigus chemoterapiją, navikas galėjo būti pašalintas operuojant (prieš gydymą spinduliais arba po jo). TPF grupės pacientai profilaktikai vartodavo antibiotikų: po 500 mg geriamo ciprofloksacino du kartus per parą 10 dienų (preparato būdavo pradedama vartoti 5 kiekvieno kurso dieną). Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (PLBLP) (pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis) buvo reikšmingai ilgesnis TPF grupėje nei PF grupėje, $p = 0,0042$ (PLBLP mediana atitinkamai 11,4 ir 8,3 mėnesio, bendra pacientų stebėjimo mediana 33,7 mėnesio). Bendro išgyvenamumo mediana irgi buvo reikšmingai didesnė TPF grupėje nei PF grupėje (atitinkamai 18,6 ir 14,5 mėnesi). Mirties pavojus sumažėjo 28% ($p = 0,0128$). Gydymo veiksmingumo duomenys apibendrinami žemiau pateiktoje lentelėje:

Docetakselio veiksmingumas jo skiriant įvadiniam neoperuojamam lokaliai progresavusiam PGKV gydymui (Intent-to-Treat analizė):

Vertinamoji baigtis	Docetakselis + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Pragyventas laikotarpis be ligos progresavimo (mėnesiai) (95% PI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koreguotas rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Geriausias bendras atsako į chemoterapiją dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Geriausias bendras atsako į tyrimo metu taikytą gydymą dažnis [chemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% PI) *** p reikšmė	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Atsako į chemoterapiją ± radioterapiją trukmės mediana (mėnesiai) (95% PI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Docetakselis +Cisplatina + 5-FU pranašumo rizikos santykis yra mažesnis, negu 1

*Cox modelis (atsižvelgiant į pirminio auglio vietą, T ir N klinikinės stadijos ir *PSWHO*)

**Logrank testas

*** Chi kvadrato (χ^2) kriterijus

Gyvenimo kokybės parametrai

TPF grupės pacientams reikšmingai mažiau nei PF grupės ligoniams sumažėjo bendros sveikatos būklės įvertinimas ($p = 0,01$, naudota EORTC QLQ-C30 skalė).

Klinikinio poveikio parametrai

TPF grupės pacientų aktyvumo vertinimo skalės galvos ir kaklo būklę (kalbos suprantamumą, gebėjimą valgyti viešoje vietoje ir dietos normalumą) analizuojančios dalies (AVS-GK) įvertinimas buvo reikšmingai geresnis nei PF grupės ligoniams.

TPF grupėje laikotarpio iki pirmojo pablogėjimo (vertinant aktyvumo būklę pagal PSO kriterijus) mediana buvo reikšmingai ilgesnė nei PF grupėje. Skausmo intensyvumas sumažėjo abiejose gydymo grupėse, tai rodė gerą skausmo kontrolę.

- Įvadinė chemoterapija, kai vėliau taikoma chemoterapija bei gydoma spinduliais (TAX 324) docetakselio veiksmingumas bei saugumas jo vartojant įvadiniam lokaliai progresavusiu plokščialąsteliu galvos ir kaklo vėžiu (PGKV) sergančių pacientų gydymui tirtas III fazės daugiacentriu atviru atsitiktinių imčių tyrimu (TAX324). Šio tyrimo metu 501 lokaliai progresavusiu PGKV sirgę pacientai, kurių aktyvumo būklė pagal PSO vertinimą buvo 0 arba 1, atsitiktinai parinkus buvo priskirti vienai iš dviejų gydymo grupių. Tyrimo dalyvavusiems pacientams naviko rezekcija buvo techniškai neįmanoma, chirurginio gydymo sėkmės tikimybė buvo labai maža, siekta išsaugoti organus. Veiksmingumas ir saugumas vertinti atsižvelgiant tik į išgyvenamumą apimančias vertinamąsias baigtis, o organų išsaugojimas formaliai nevertintas. Docetakselio grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 75 mg/m² docetakselio (T), po to 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-4 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²) (TPF schema). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (TPF/CRT). Palyginamosios grupės pacientams 1 dieną į veną buvo infuzuojama 100 mg/m² cisplatinos (P) (infuzijos trukmė 30 min. - 3 val.), po to 1-5 dieną nuolat infuzuota 5-fluorouracilo (F) (paros dozė 1000 mg/m²). Tokie gydymo kursai kartoti kas tris savaites 3 kartus. Po to visiems pacientams, kuriems liga neprogresavo, skirta protokole numatyta chemoterapija bei gydymas spinduliais (PF/CRT).

Baigus įvadinę chemoterapiją, mažiausiai po 3 savaitių, bet daugiausiai po 8 savaitių po paskutinio kurso pradžios (t. y. laikotarpiu nuo 22 iki 56 paskutinio kurso dienos) abiejų gydymo grupių pacientams 7 savaites taikytas gydymas pagal CRT schemą. Gydymo spinduliais metu kas savaitę per vieną valandą būdavo sulašinama karboplatinis (AUC 1,5) (buvo sulašinama daugiausiai 7 dozės). Buvo naudojama megavoltinė įranga, spinduliuota frakcijomis kartą per parą (2 Gy per parą, 5 dienas per savaitę, 7 savaites, suminė dozė 70-72 Gy). Baigus CRT, pirminė ligos vieta ir (arba) kaklas bet kuriuo metu galėjo būti operuojami. Visi docetakselio grupės pacientai profilaktikai vartojo antibiotikų. Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis bendras išgyvenamumas (BI) buvo reikšmingai ilgesnis docetakselio vartojusių pacientų grupėje (*log-rank* testas, $p = 0,0058$) nei PF grupėje (BI mediana atitinkamai 70,6 ir 30,1 mėnesio), o mirties pavojus, palyginti su PF grupės pacientais, sumažėjo 30% (rizikos koeficientas (RK) = 0,70, 95% pasikliautiniai intervalai (PI) = 0,54-0,90) (stebėjimo mediana buvo 41,9 mėnesio). Vertinant poveikį antrinei vertinamajai baigčiai (PLBLP) nustatyta, kad 29% sumažėjo ligos progresavimo ir mirties rizika, o PLBLP mediana pailgėjo 22 mėnesiais (35,5 mėnesio TPF grupėje ir 13,1 mėnesio PF grupėje). Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (RK 0,71; 95% PI 0,56-0,90; *log-rank* testo $p = 0,004$). Duomenys apie veiksmingumą apibendrinti žemiau pateiktoje lentelėje:

Docetakselio veiksmingumas jo skiriant įvadiniam lokaliai progresavusiam PGKV gydymui (*Intent-to-Treat* analizė)

Vertinamoji baigtis	TAXOTERE + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Bendro išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	70,6 (49,0-DN)	30,1 (20,9-51,5)

Rizikos koeficientas (95% PI) * p reikšmė	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PLBLP mediana (mėnesiai) (95% PI)	35,5 (19,3- DN)	13,1 (10,6 – 20,2)
Rizikos koeficientas (95% PI) ** p reikšmė	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Geriausias bendras atsako (CR + PR) dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Geriausias bendras atsako (CR + PR) į tyrimo metu taikytą gydymą [chemoterapija +/- radioterapija] dažnis (%) (95% PI) *** p reikšmė	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Docetakselis +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

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja išpareigoti pateikti visų amžiaus grupių vaikų populiacijos TAXOTERE tyrimų rezultatų krūties vėžio, plaučių nesmulkiaštelinio vėžio, prostatos vėžio, skrandžio vėžio ir galvos ir kaklo vėžio atvejais, išskyrus II ir III tipo mažiau diferencijuotos nosiaryklės karcinomą (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Docetakselio farmakokinetika vėžiu sergančių pacientų organizme tirta I fazės tyrimų metu infuzuojant šio 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

Per 1 val. infuzavus 100 mg/m² docetakselio, didžiausia jo koncentracija plazmoje būna vidutiniškai 3,7 μ g/ml, AUC – 4,6 val. \times μ g/ml. Vidutinis suminis organizmo klirensas – 21 l/val./m², vidutinis pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris – 113 litrų. Suminis skirtingų asmenų organizmo klirensas įvairuoja maždaug 50%. Daugiau kaip 95% docetakselio būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Eliminacija

Su trimis vėžiu sergančiais pacientais atliktas ¹⁴C-docetakselio kinetikos tyrimas. Docetakselis per 7 dienas pasišalino su šlapimu ir išmatomis po citochromo P450 katalizuojamo tretinės butilo esterio grupės oksidacinio metabolizmo (šlapime ir išmatose rasta atitinkamai 6% ir 75% infuzuoto radioaktyvumo). Maždaug 80% išmatose rasto radioaktyvumo pasišalino per pirmąsias 48 val. (tai buvo vienas pagrindinis neaktyvus metabolitas, trys mažiau svarbūs neaktyvūs metabolitai ir labai nedidelis nepakitęs vaistinio preparato kiekis).

Specialios grupės

Amžius ir lytis

Populiacinė docetakselio farmakokinetikos analizė atlikta su 577 pacientais. Modeliu nustatyti labai panašūs farmakokinetikos parametrai kaip I fazės tyrimų metu. Docetakselio farmakokinetika nepriklausė nuo paciento amžiaus ir lyties.

Kepenų pakenkimas

23 pacientų kepenų funkcija, sprendžiant pagal klinikinius cheminius rodmenis, buvo lengvai arba vidutiniškai pakenkta (ALT, AST koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 1,5 karto arba daugiau, šarminės fosfatazės – 2,5 karto arba daugiau). Docetakselio suminis klirensas šių pacientų organizme buvo vidutiniškai 27% mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Skysčių susilaikymas

Lengvas ar vidutinio laipsnio skysčių susilaikymas įtakos docetakselio klirensui neturėjo, o duomenų apie sunkaus laipsnio skysčių susilaikymo įtaką nėra.

Kombinuotas gydymas

Doksorubicinas

Kartu vartojamas docetakselis neveikia doksorubicino klirenso ir doksorubicino metabolito – doksorubicinolio koncentracijos plazmoje. Kartu vartojami docetakselis, doksorubicinas ir ciklofosfamidai vienas kito farmakokinetikos nekeičia.

Kapecitabinas

I fazės metu tirtas kapecitabino ir docetakselio poveikis vienas kito farmakokinetikai. Kapecitabino įtakos docetakselio farmakokinetikai (didžiausiai koncentracijai ir AUC) nenustatyta. Taip pat nenustatyta docetakselio įtakos pagrindinio kapecitabino metabolito (5'-DFUR) farmakokinetikai.

Cisplatina

Kartu su cisplatina vartojamo docetakselio klirensas buvo panašus į nustatytą jį vartojant atskirai. Cisplatinos, pavartotos tuoj po docetakselio infuzijos, farmakokinetikos pobūdis yra panašus kaip vartojamos atskirai.

Cisplatina ir 5-fluorouracilas

12 pacientų standžių navikų gydymui vartoti docetakselis, cisplatina and 5-fluorouracilas poveikio vienas kito farmakokinetikai nedarė.

Prednizonas ir deksametazonas

Tirta prednizono, vartojamo kartu su įprastinei premedikacijai skiriamu deksametazonu, įtaka docetakselio farmakokinetikai 42 pacientų organizme.

Prednizonas

Prednizono įtakos docetakselio farmakokinetikai nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Docetakselio potencialus kancerogeninis poveikis netirtas.

Mikrobranduolių ir chromosomų aberacijos testai su CHO-K1 (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių K1) ląstelėmis *in vitro* bei mikrobranduolių testas su pelėmis *in vivo* parodė docetakselio 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.

Tiriant docetakselio toksiškumą nustatytas nepageidaujamas poveikis graužikų sėklidėms rodo, kad šis

vaistas gali trikdyti vyriškos lyties individų vaisingumą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Etanolis, bevandenis
Citrinų rūgštis

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono
3 metai.

Po flakono atidarymo

Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir po atidarymo turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iškart nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Po sušvirkštimo į infuzinį maišelį

Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis ir vaistinis preparatas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iškart nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama, į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę).

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama, infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka nepakitusios 48 valandas.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

15 ml skaidraus bespalvio stiklo I tipo flakonas su mėlynu aliumininiu kamšteliu ir mėlynu plastmasiniu nuplėšiamu gaubteliu, kuriame yra 8 ml koncentrato.

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

TAXOTERE yra preparatas nuo vėžio. Jo, kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių tirpalus ruošti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jei TAXOTERE koncentrato arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei TAXOTERE koncentrato arba infuzinio tirpalo pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

Ruošimas intraveniniam vartojimui

Infuzinio tirpalo ruošimas

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (TAXOTERE 160 mg/ 8 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kuris yra 1 flakone).

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrato infuziniam tirpalui NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir turi būti suvartojamas nedelsiant.

Jei flakonai laikomi šaldytuve, prieš vartojimą reikiamą kiekį flakonų TAXOTERE koncentrato infuziniam tirpalui reikia palaikyti 5 min. žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Dažniausiai pacientui reikiamą dozę sudaro daugiau nei vienas flakonas TAXOTERE koncentrato infuziniam tirpalui. Laikantis aseptikos reikalavimų graduotu švirkštu, tinkančiu naudoti su 21G adata, ištraukite reikiamą kiekį TAXOTERE koncentrato infuziniam tirpalui.

TAXOTERE 160 mg/8 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

Reikiamas tūris koncentrato infuziniam tirpalui sušvirkščiamas vienu kartu ("vienu šūviu") į 250 ml infuzinį maišelį ar buteliuką, kuriame yra 5% gliukozės tirpalas arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinis tirpalas.

Jei reikia didesnės kaip 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.

Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukiojant rankose.

Infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 6 val. esant žemesnei kaip 25 °C temperatūrai, įskaitant ir vienos valandos infuziją pacientui.

Kaip ir kitus parenteralinius preparatus, TAXOTERE infuzinį tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jei yra nuosėdų, tirpalą reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1995 m. lapkričio 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. sausio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos 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 IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Vokietija

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Vengrija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas šio vaistinio preparato PASP teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI 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.

Atnaujintas RVP teikiamas iki 2019 m. spalio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ/ TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui
docetaxelum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakonas

20 mg docetakselio, ištirpinto 0,5 ml polisorbato 80 (40 mg/ml)
Pripildymas: 24,4 mg/0,61 ml

TAXOTERE tirpiklio flakonas

13% (m/m) 95% etanolis injekciniame vandenyje
Pripildymas: 1,98 ml

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

TAXOTERE flakonas: polisorbatas 80, citrinų rūgštis.
Tirpiklio flakonas: 95% etanolis (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje), injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kiekvienoje TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrato ir tirpiklio infuziniam tirpalui pakuotėje yra:

- 1 vienos dozės koncentrato flakonas;
- 1 vienos dozės tirpiklio flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

ĮSPĖJIMAS: Skiesti visu tirpiklio flakono turiniu (žr. kartu pateikiamą ruošimo instrukciją).

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS

Vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo citotoksiniais vaistais patirties.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C ir ne žemesnėje kaip 2 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vienkartiniai flakonai. Nesuvartotą tirpalą reikia tinkamai sunaikinti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KONCENTRATAS IR TIRPIKLIS/ TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui
docetaxelum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

TAXOTERE koncentratas

TAXOTERE TIRPIKLIS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS/ TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentratas infuziniam tirpalui
docetaxelum
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml (pripildymas 0,61 ml)

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS/ TIRPIKLIS, SKIRTAS TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (_AI)

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml TIRPIKLIS

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

13% (m/m) 95% etanolis injekciniam vandenyje (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje)
1,5 ml (pripildymas 1,98 ml)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ/ TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui
docetaxelum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakonas

80 mg docetakselio, ištirpinto 2 ml polisorbato 80 (40 mg/ml)

Pripildymas: 94,4 mg/2,36 ml

TAXOTERE tirpiklio flakonas

13% (m/m) 95% etanolis injekciniame vandenyje

Pripildymas: 7,33 ml

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

TAXOTERE flakonas: polisorbatas 80, citrinų rūgštis.

Tirpiklio flakonas: 95% etanolis (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje), injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kiekvienoje TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrato ir tirpiklio infuziniam tirpalui pakuotėje yra:

- 1 vienos dozės koncentrato flakonas;
- 1 vienos dozės tirpiklio flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

ĮSPĖJIMAS: Skiesti visu tirpiklio flakono turiniu (žr. kartu pateikiamą ruošimo instrukciją).

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS

Vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo citotoksiniais vaistais patirties.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C ir ne žemesnėje kaip 2 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vienkartiniai flakonai. Nesuvartotą tirpalą reikia tinkamai sunaikinti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KONCENTRATAS IR TIRPIKLIS/ TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui
docetaxelum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

TAXOTERE koncentratas

TAXOTERE TIRPIKLIS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS/ TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentratas infuziniam tirpalui
docetaxelum
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml (pripildymas 2,36 ml)

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS/ TIRPIKLIS, SKIRTAS TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TAXOTERE 80 mg/2 ml TIRPIKLIS

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

13% (m/m) 95% etanolis injekciniam vandenyje (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje)
6 ml (pripildymas 7,33 ml)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ / TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
docetaxelum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre koncentrato yra 20 mg docetakselio trihidrato pavidalu.

Viename flakone 1 ml koncentrato yra 20 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbitatas 80, bevandenis etanolis (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje) ir citrinų rūgštis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkštimui paruoštas infuzinis tirpalas.

ĮSPĖJIMAS. Ištraukite iš flakono reikalingą kiekį docetakselio koncentrato (**20 mg/ml**) ir sušvirkškite tiesiai į infuzinį tirpalą. Žiūrėkite pridedamą ruošimo instrukciją.

Vienkartinis flakonas.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

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

Vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo citotoksiniais vaistais patirties.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

Infuzinio maišelio tinkamumo laiką žiūrėkite pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ / TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TAXOTERE 20 mg/1 ml sterilus koncentratas
docetaxelum
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Sudėtyje yra bevandenio etanolio (žr. pakuotės lapelyje).

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ / TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
docetaxelum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre koncentrato yra 20 mg docetakselio trihidrato pavidalu.

Viename flakone 4 ml koncentrato yra 80 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbatas 80, bevandenis etanolis (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje) ir citrinų rūgštis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkštimui paruoštas infuzinis tirpalas.

ĮSPĖJIMAS. Ištraukite iš flakono reikalingą kiekį docetakselio koncentrato (**20 mg/ml**) ir sušvirkškite tiesiai į infuzinį tirpalą. Žiūrėkite pridedamą ruošimo instrukciją.

Vienkartinis flakonas.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

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

Vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo citotoksiniais vaistais patirties.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

Infuzinio maišelio tinkamumo laiką žiūrėkite pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ / TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TAXOTERE 80 mg/4 ml sterilus koncentratas
docetaxelum
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Sudėtyje yra bevandenio etanolio (žr. pakuotės lapelyje).

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ / TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentratas infuziniam tirpalui
docetaxelum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre koncentrato yra 20 mg docetakselio trihidrato pavidalu.

Viename flakone 8 ml koncentrato yra 160 mg docetakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: polisorbatas 80, bevandenis etanolis (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje) ir citrinų rūgštis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Švirkštimui paruoštas infuzinis tirpalas.

ĮSPĖJIMAS. Ištraukite iš flakono reikalingą kiekį docetakselio koncentrato (**20 mg/ml**) ir sušvirkškite tiesiai į infuzinį tirpalą. Žiūrėkite pridedamą ruošimo instrukciją.

Vienkartinis flakonas.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

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

Vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo citotoksiniais vaistais patirties.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

Infuzinio maišelio tinkamumo laiką žiūrėkite pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/95/002/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ / TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TAXOTERE 160 mg/8 ml sterilus koncentratas
docetaxelum
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Sudėtyje yra bevandenio etanolio (žr. pakuotės lapelyje).

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui docetakselis (*docetaxelum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE
3. Kaip vartoti TAXOTERE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TAXOTERE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas

Šio vaisto prekinis pavadinimas – TAXOTERE, bendrinis – docetakselis. Docetakselis – tai medžiaga, gaunama iš kukmedžio spyglių.

Docetakselis priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų taksoidais, grupei.

TAXOTERE gydytojas skiria krūties vėžiui, tam tikros rūšies (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui ir galvos bei kaklo vėžiui gydyti:

- progresavusiam krūties vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu;
- pradinių stadijų krūties vėžiui, pažeidusiam ar nepažeidusiam limfmazgius, gydyti TAXOTERE gali būti vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų;
- plaučių vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su cisplatina;
- prostatos vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- skrandžio vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu;
- galvos ir kaklo vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE

TAXOTERE vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei TAXOTERE medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu per daug sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Išspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną TAXOTERE gydymo kursą Jums bus atliekamas kraujo tyrimas. Jo metu bus nustatyta, ar ne per mažai kraujo kūnelių ir ar pakankama kepenų funkcija, kad būtų galima gydyti TAXOTERE. Jei sumažės baltųjų kraujo kūnelių kiekis, gali pasireikšti su tuo susijęs karščiavimas ar infekcija.

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 ūmių plaučių sutrikimų arba pasunkėjo esami (karščiavimas, dusulys arba kosulys), nedelsiant pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Gydytojas gali nuspręsti nedelsiant nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas nurodys gerti kortikosteroido (pvz., deksametazono) premedikacijai vieną dieną iki TAXOTERE infuzijos ir vieną ar dvi dienas po jos, kad būtų silpnesni kai kurie po infuzijos galimi nepageidaujami poveikiai: alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas (plaštakų, pėdų ir kojų tinimas, svorio didėjimas).

Gydymo metu gydytojas gali skirti kitų vaistų reikiamam kraujo kūnelių skaičiui išlaikyti.

Vartojant TAXOTERE 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 TAXOTERE pradžia.

TAXOTERE sudėtyje yra alkoholio. Jeigu esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų funkcijos sutrikimu, pasitarkite su gydytoju. Taip pat žiūrėkite skyrių toliau „TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)“.

Kiti vaistai ir TAXOTERE

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, kadangi TAXOTERE ir kitų vaistų poveikis gali būti ne toks, kokio tikėtasi, be to, gali padidėti šalutinio poveikio pavojus. Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Nėščioms moterims TAXOTERE neskiriama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

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 TAXOTERE gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Vartojant TAXOTERE, žindyti negalima.

Jeigu esate TAXOTERE gydomas vyras, gydymo metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo negalima apvaisinti partnerės ir būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kreiptis dėl spermų užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios, nes docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali trikdyti Jūsų 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.

TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Šio vaisto sudėtyje yra 13% (m/m) 95% t/t etanolio (alkoholio), t. y. tirpiklio flakone yra iki 252 mg 95% t/t etanolio, tai atitinka 6 ml alaus arba 2,6 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu. Reikia į tai atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali turėti poveikį centrinei nervų sistemai (nervų sistemos daliai, kuriai priklauso galvos ir nugaros smegenys).

3. Kaip vartoti TAXOTERE

TAXOTERE Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinė dozė

Dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir bendrosios sveikatos būklės. Gydytojas apskaičiuos kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m^2) ir pagal jį – reikiamą dozę.

Vartojimo metodas ir būdas

TAXOTERE infuzuojama į veną (ligoninėje). Infuzijos trukmė – maždaug 1 val.

Vartojimo periodiškumas

Dažniausiai šio vaisto infuzuojama kas 3 savaites.

TAXOTERE dozę ir vartojimo periodiškumą gydytojas gali keisti atsižvelgdamas į kraujo tyrimų duomenis, bendrąją sveikatos būklę bei vaisto poveikį. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei atsiranda viduriavimas, burnos skausmas, tirpulis, badymas, dilgčiojimas bei karščiavimas, be to, parodykite Jam savo kraujo tyrimo rezultatus. Tai gydytojui padės nuspręsti, ar reikia mažinti dozę. Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Apie juos Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins palankius gydymo poveikius ir galimus pavojus.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant vien tik TAXOTERE, yra raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, nuplikimas, pykinimas, vėmimas, burnos skausmas, viduriavimas bei nuovargis.

Nepageidaujamų TAXOTERE sukeltų reakcijų sunkumas gali padidėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių vaistų.

Infuzijos metu ligininėje gali pasireikšti toliau išvardytų alerginių reakcijų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- paraudimas dėl kraujo priplūdimo, odos pokyčiai, niežulys;
- gniaužimas krūtinėje, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šaltkrėtis;
- nugaros skausmas;
- kraujo spaudimo sumažėjimas.

Gali atsirasti ir sunkesnių reakcijų.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Infuzijos metu Jūsų būklė bus atidžiai stebima. Jei pasireiškė kuris nors iš išvardytų sutrikimų, apie tai reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Laikotarpiu nuo vienos TAXOTERE infuzijos iki kitos gali atsirasti toliau išvardytas šalutinis poveikis (jo dažnumas priklauso nuo kitų kartu vartojamų vaistų):

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Infekcija, raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), baltųjų kraujo kūnelių, (pastarieji svarbūs organizmo apsaugai nuo infekcijos) kiekio sumažėjimas, trombocitų kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Atsiradus karščiavimui, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Alerginės reakcijos (aprašytos aukščiau).
- Apetito netekimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Tirpimo, badymo ar smaigymo pojūtis arba skausmas sąnariuose ar raumenyse.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akies uždegimas, ašarojimo sustiprėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sloga, gerklės ir nosies uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos skausmas.
- Virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Plaukų netekimas, dažniausiai vėliau plaukų augimas vėl tampa normalus. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas), pasireiškė negrįžtamas plaukų netekimas.
- Delnų ar pėdų paraudimas ir patinimas (gali pradėti luptis oda). Toks poveikis gali atsirasti ir rankose, veide ar ant viso kūno odos.

- Nagų spalvos pokytis (nagas gali nukristi).
- Raumenų maudimas ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Menstruacijų pokytis arba išnykimas.
- Rankų, pėdų ir kojų patinimas.
- Nuovargis arba į gripą panašūs simptomai.
- Svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Burnos kandidamikozė.
- Skysčių kiekio sumažėjimas organizme.
- Galvos svaigimas.
- Klausos pablogėjimas.
- Kraujo spaudimo sumažėjimas, nereguliarus ar greitas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Stemplės uždegimas.
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs ar skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dėl to reikia reguliariai tirti kraują).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Alpulys
- Odos reakcija, flebitas (venos uždegimas) ar patinimas infuzijos vietoje.
- 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 šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Nežinomo dažnio (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) **šalutinis poveikis**

- 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 rūgštis, 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 TAXOTERE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C ir ne žemesnėje kaip 2 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą mišinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant, tačiau nustatyta, kad nuo 2 °C iki 8 °C arba kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje laikomo mišininio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val.

Infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TAXOTERE koncentrato sudėtis flakone:

- Veiklioji medžiaga yra docetakselis (trihidrato pavidalu). Viename ml docetakselio tirpalo yra 40 mg (bevandens) docetakselio. Viename flakone yra 20 mg/0,5 ml docetakselio.
- Pagalbinė medžiaga – polisorbatas 80, citrinų rūgštis.

Tirpiklio sudėtis flakone

13% (m/m) 95% etanolis (žr. 2 skyrių) injekciniame vandenyje.

TAXOTERE išvaizda ir kiekis pakuotėje

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, klampus, geltonas arba rudai gelsvas.

Kiekvienoje TAXOTERE pakuotėje yra:

- 1 vienos dozės koncentrato flakonas;
- 1 vienos dozės tirpiklio flakonas.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail

94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swiix Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swiix Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swiix Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swiix Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swiix Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml KONCENTRATO IR TIRPIKLIO INFUZINIAM TIRPALUI Ruošimo instrukcija

Prieš skiedžiant TAXOTERE koncentratą ar ruošiant jo infuzinį tirpalą, būtina perskaityti visą žemiau pateiktą šios atmintinės instrukciją.

1. VAISTO FORMA

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentratas infuziniam tirpalui – tai skaidrus klampus tirpalas, nuo geltonos iki rudai geltonos spalvos, kurio sudėtyje yra 40 mg/ml bevandenio docetakselio polisorbate 80 ir citrinų rūgštis. TAXOTERE tirpiklis yra 13% masės masei 95% etanolis injekciniame vandenyje.

2. PAKUOTĖ

TAXOTERE išleidžiamas vienkartinės dozės flakonuose.

Dėžutėje yra vienas TAXOTERE flakonas (20 mg/0,5 ml) ir vienas atitinkamas TAXOTERE tirpiklio flakonas lapelyje.

TAXOTERE flakonai laikomi 2-25 °C temperatūroje, nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Pasibaigus ant dėžutės, lizdinės plokštelės ir flakono nurodytam tinkamumo laikui, TAXOTERE vartoti negalima.

2.1 TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakonas

- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakonas – tai 7 ml tūrio skaidraus stiklo flakonas su žaliu nuplėšiamu dangteliu.
- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakone yra 40 mg/ml koncentracijos docetakselio tirpalas polisorbate 80.
- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakone yra 0,5 ml 40 mg/ml koncentracijos docetakselio tirpalo polisorbate 80 (pripildymas – 24,4 mg/0,61 ml). Toks tūris parinktas kuriant TAXOTERE, kad būtų galima kompensuoti skysčio kiekį, prarandamą ruošiant mišininį tirpalą (žr. 4 skyrelyje) dėl putojimo, adhezijos prie flakono sienelių ir “negyvojo tūrio”. Didesnis pripildymas užtikrina, kad, atskiedus visu pateiktu TAXOTERE tirpiklio flakono turiniu, susidarys bent 2 ml mišininio tirpalo, kurį galima ištraukti. Docetakselio koncentracija jame yra 10 mg/ml ir atitinka nurodytą TAXOTERE kiekį flakone – 20 mg/0,5 ml.

2.2 Tirpiklis TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakono turiniui

- Tirpiklis 20 mg/0,5 ml TAXOTERE flakono turiniui yra 7 ml tūrio skaidraus stiklo flakone su permatomu bespalviu nuplėšiamu dangteliu.
- TAXOTERE tirpiklis yra 13% masės masei 95% etanolis injekciniame vandenyje.
- Flakone yra 1,98 ml tirpiklio, skirto 20 mg/0,5 ml TAXOTERE. Tirpiklio tūris parinktas taip, kad tiktų TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakonui pripildyti. Supylus visą tirpiklio flakono turinį į TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakoną, docetakselio koncentracija gautame mišiniame tirpale būna 10 mg/ml.

3. NURODYMAI, KAIP SAUGIAI RUOŠTI

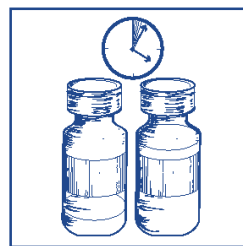
TAXOTERE yra vaistas nuo vėžio. Jo (kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių) tirpalus ruošti ir vartoti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštinėmis.

Jei TAXOTERE koncentrato, mišininio arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei TAXOTERE koncentrato, mišininio arba infuzinio tirpalo pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

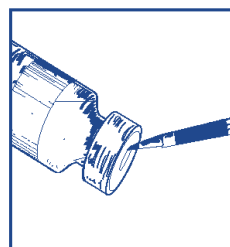
4. RUOŠIMAS LEISTI Į VENAŲ

4.1 Mišininio TAXOTERE tirpalo ruošimas (docetakselio koncentracija – 10 mg/ml)

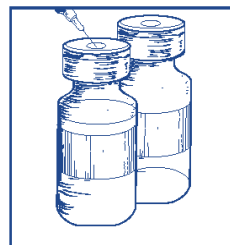
4.1.1 Jei flakonai laikomi šaldytuve, reikiamą TAXOTERE dėžučių skaičių palaikykite kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje 5 min.



4.1.2 Pavertę TAXOTERE skirtą tirpiklio flakoną, aseptinėmis sąlygomis švirkštu su adata ištraukite visą jo turinį.



4.1.3 Visą švirkšto turinį sušvirkškite į atitinkamą TAXOTERE flakoną.

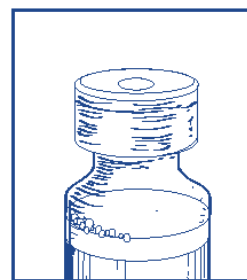


4.1.4 Ištraukę švirkštą su adata, flakoną bent 45 sek. vartykite rankose, kad jo turinys susimaišytų (kratyti negalima).



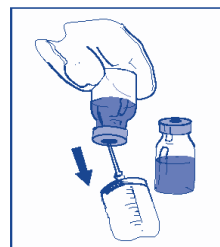
- 4.1.5** Palaikę mišinį tirpalą 5 min. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje, patikrinkite, ar jis homogeniškas ir skaidrus (putojimas yra normalus reiškinys net jeigu praėjo 5 min., kadangi šios vaisto formos sudėtyje yra polisorbato 80).

Docetakselio koncentracija mišiniame tirpale – 10 mg/ml.
Paruošus jį reikia suvartoti nedelsiant, tačiau 2-8 °C arba kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje laikomo mišinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės būna stabilios 8 val.

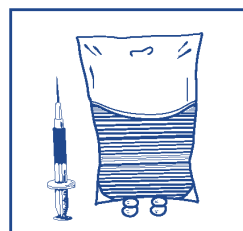


4.2 Infuzinio tirpalo ruošimas

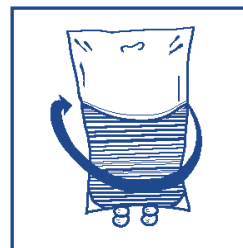
- 4.2.1** Norint gauti vienam pacientui reikiamą dozę, gali reikėti daugiau kaip vieno mišinio tirpalo flakono. Apskaičiavus reikiamą dozę miligramais, graduotais švirkštais su adatomis iš reikiamo flakonų skaičiaus aseptinėmis sąlygomis ištraukiamas atitinkamas mišinio 10 mg/ml docetakselio tirpalo tūris. Pvz., norint gauti 140 mg docetakselio, reikia 14 ml mišinio tirpalo.



- 4.2.2** Reikiamas mišinio tirpalo tūris sušvirkščiamas į 250 ml 5% gliukozės arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinio tirpalo, esančio infuziniame maišelyje arba buteliuke. Jei reikia didesnės kaip 200 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbiniu infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.



- 4.2.3** Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukamaisiais rankų judesiais.



- 4.2.4** Paruoštą TAXOTERE infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. Šis vaistas infuzuojamas aseptinėmis sąlygomis, kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje ir įprastoje šviesoje per 1 val.

- 4.2.5** Mišinį ir infuzinį TAXOTERE tirpalą (kaip ir kitus parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus) prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Tirpalo su nuosėdomis vartoti negalima.



5. ATLIEKŲ SUNAIKINIMAS

Visos medžiagos, naudotos vaistui skiesti ir infuzuoti, sunaikinamos nustatyta tvarka. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui docetakselis (*docetaxelum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE
3. Kaip vartoti TAXOTERE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TAXOTERE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas

Šio vaisto prekinis pavadinimas – TAXOTERE, bendrinis – docetakselis. Docetakselis – tai medžiaga, gaunama iš kukmedžio spyglių.

Docetakselis priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų taksoidais, grupei.

TAXOTERE gydytojas skiria krūties vėžiui, tam tikros rūšies (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui ir galvos bei kaklo vėžiui gydyti:

- progresavusiam krūties vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu;
- pradinių stadijų krūties vėžiui, pažeidusiam ar nepažeidusiam limfmazgius, gydyti TAXOTERE gali būti vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu;
- plaučių vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su cisplatina;
- prostatos vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- skrandžio vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu;
- galvos ir kaklo vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE

TAXOTERE vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei TAXOTERE medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu per daug sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną TAXOTERE gydymo kursą Jums bus atliekamas kraujo tyrimas. Jo metu bus nustatyta, ar ne per mažai kraujo kūnelių ir ar pakankama kepenų funkcija, kad būtų galima gydyti TAXOTERE. Jei sumažės baltųjų kraujo kūnelių kiekis, gali pasireikšti su tuo susijęs karščiavimas ar infekcija.

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 neiškiai 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 ūmių plaučių sutrikimų arba pasunkėjo esami (karščiavimas, dusulys arba kosulys), nedelsiant pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Gydytojas gali nuspręsti nedelsiant nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas nurodys gerti kortikosteroido (pvz., deksametazono) premedikacijai vieną dieną iki TAXOTERE infuzijos ir vieną ar dvi dienas po jos, kad būtų silpnesni kai kurie po infuzijos galimi nepageidaujami poveikiai: alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas (plaštakų, pėdų ir kojų tinimas, svorio didėjimas).

Gydymo metu gydytojas gali skirti kitų vaistų reikiamam kraujo kūnelių skaičiui išlaikyti.

Vartojant TAXOTERE 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 TAXOTERE pradžia.

TAXOTERE sudėtyje yra alkoholio. Jeigu esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų funkcijos sutrikimu, pasitarkite su gydytoju. Taip pat žiūrėkite skyrių toliau „TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)“.

Kiti vaistai ir TAXOTERE

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, kadangi TAXOTERE ir kitų vaistų poveikis gali būti ne toks, kokio tikėtasi, be to, gali padidėti šalutinio poveikio pavojus.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Nėščioms moterims TAXOTERE neskiriama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

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 TAXOTERE gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Vartojant TAXOTERE, žindyti negalima.

Jeigu esate TAXOTERE gydomas vyras, gydymo metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo negalima apvaisinti partnerės ir būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kreiptis dėl spermų užšaldymo galimybės iki gydymo pradžios, nes docetakselis gali trikdyti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali trikdyti Jūsų 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.

TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Šio vaisto sudėtyje yra 13% (m/m) 95% t/t etanolio (alkoholio), t. y. tirpiklio flakone yra iki 932 mg 95% t/t etanolio, tai atitinka 23 ml alaus arba 9,5 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu. Reikia į tai atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali turėti poveikį centrinei nervų sistemai (nervų sistemos daliai, kuriai priklauso galvos ir nugaros smegenys).

3. Kaip vartoti TAXOTERE

TAXOTERE Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinė dozė

Dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir bendrosios sveikatos būklės. Gydytojas apskaičiuos kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir pagal jį – reikiamą dozę.

Vartojimo metodas ir būdas

TAXOTERE infuzuojama į veną (ligoninėje). Infuzijos trukmė – maždaug 1 val.

Vartojimo periodiškumas

Dažniausiai šio vaisto infuzuojama kas 3 savaites.

TAXOTERE dozę ir vartojimo periodiškumą gydytojas gali keisti atsižvelgdamas į kraujo tyrimų duomenis, bendrąją sveikatos būklę bei vaisto poveikį. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei atsiranda viduriavimas, burnos skausmas, tirpulis, badymas, dilgčiojimas bei karščiavimas, be to, parodykite Jam savo kraujo tyrimo rezultatus. Tai gydytojui padės nuspręsti, ar reikia mažinti dozę. Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Apie juos Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins palankius gydymo poveikius ir galimus pavojus.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant vien tik TAXOTERE, yra raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, nuplikimas, pykinimas, vėmimas, burnos skausmas, viduriavimas bei nuovargis.

Nepageidaujamų TAXOTERE sukeltų reakcijų sunkumas gali padidėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių vaistų.

Infuzijos metu ligininėje gali pasireikšti toliau išvardytų alerginių reakcijų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- paraudimas dėl kraujo priplūdimo, odos pokyčiai, niežulys;
- gniaužimas krūtinėje, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šaltkrėtis;
- nugaros skausmas;
- kraujo spaudimo sumažėjimas.

Gali atsirasti ir sunkesnių reakcijų.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Infuzijos metu Jūsų būklė bus atidžiai stebima. Jei pasireiškė kuris nors iš išvardytų sutrikimų, apie tai reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Laikotarpiu nuo vienos TAXOTERE infuzijos iki kitos gali atsirasti toliau išvardytas šalutinis poveikis (jo dažnumas priklauso nuo kitų kartu vartojamų vaistų):

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Infekcija, raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), baltųjų kraujo kūnelių, (pastarieji svarbūs organizmo apsaugai nuo infekcijos) kiekio sumažėjimas, trombocitų kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Atsiradus karščiavimui, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Alerginės reakcijos (aprašytos aukščiau).
- Apetito netekimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Tirpimo, badymo ar smaigymo pojūtis arba skausmas sąnariuose ar raumenyse.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akies uždegimas, ašarojimo sustiprėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sloga, gerklės ir nosies uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos skausmas.
- Virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Plaukų netekimas, dažniausiai vėliau plaukų augimas vėl tampa normalus. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas), pasireiškė negrįžtamas plaukų netekimas.
- Delnų ar pėdų paraudimas ir patinimas (gali pradėti luptis oda). Toks poveikis gali atsirasti ir rankose, veide ar ant viso kūno odos.

- Nagų spalvos pokytis (nagas gali nukristi).
- Raumenų maudimas ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Menstruacijų pokytis arba išnykimas.
- Rankų, pėdų ir kojų patinimas.
- Nuovargis arba į gripą panašūs simptomai.
- Svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Burnos kandidamikozė.
- Skysčių kiekio sumažėjimas organizme.
- Galvos svaigimas.
- Klausos pablogėjimas.
- Kraujo spaudimo sumažėjimas, nereguliarus ar greitas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Stemplės uždegimas.
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs ar skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dėl to reikia reguliariai tirti kraują).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Alpulys
- Odos reakcija, flebitas (venos uždegimas) ar patinimas infuzijos vietoje.
- 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 šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Nežinomo dažnio (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) **šalutinis poveikis**

- 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 rūgštis, 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 TAXOTERE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C ir ne žemesnėje kaip 2 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą mišinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant, tačiau nustatyta, kad nuo 2 °C iki 8 °C arba kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje laikomo mišininio tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val.

Infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TAXOTERE koncentrato sudėtis flakone

- Veiklioji medžiaga yra docetakselis (trihidrato pavidalu). Viename ml docetakselio tirpalo yra 40 mg (bevandens) docetakselio. Viename flakone yra 20 mg/0,5 ml docetakselio.
- Pagalbinė medžiaga – polisorbatas 80, citrinų rūgštis.

Tirpiklio sudėtis flakone

13% (m/m) 95% etanolis (žr. 2 skyrių) injekciniame vandenyje.

Kaip atrodo TAXOTERE ir jo pakuotės turinys

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, klampus, geltonas arba rudai gelsvas.

Kiekvienoje TAXOTERE pakuotėje yra:

- 1 vienos dozės koncentrato flakonas;
- 1 vienos dozės tirpiklio flakonas.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly

Prancūzija

Gamintojas

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swiix Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swiix Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swiix Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

Swiix Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swiix Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

TAXOTERE 80 mg/2 ml KONCENTRATO IR TIRPIKLIO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš skiedžiant TAXOTERE koncentratą ar ruošiant jo infuzinį tirpalą, būtina perskaityti visą žemiau pateiktą šios atmintinės instrukciją.

1. VAISTO FORMA

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentratas infuziniam tirpalui – tai skaidrus klampus tirpalas, nuo geltonos iki rudai geltonos spalvos, kurio sudėtyje yra 40 mg/ml bevandenio docetakselio polisorbate 80 ir citrinų rūgštis. TAXOTERE tirpiklis yra 13% masės masei 95% etanolis injekciniame vandenyje.

2. PAKUOTĖ

TAXOTERE išleidžiamas vienkartinės dozės flakonuose.

Dėžutėje yra vienas TAXOTERE flakonas (80 mg/2 ml) ir vienas atitinkamas TAXOTERE tirpiklio flakonas lapelyje.

TAXOTERE flakonai laikomi 2-25 °C temperatūroje, nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Pasibaigus ant dėžutės, lizdinės plokštelės ir flakono nurodytam tinkamumo laikui, TAXOTERE vartoti negalima.

2.1 TAXOTERE 80 mg/2 ml flakonas

- TAXOTERE 80 mg/2 ml flakonas – tai 15 ml tūrio skaidraus stiklo flakonas su raudonu nuplėšiamu dangteliu.
- TAXOTERE 80 mg/2 ml flakone yra 40 mg/ml koncentracijos docetakselio tirpalas polisorbate 80.
- TAXOTERE 80 mg/2 ml flakone yra 2 ml 40 mg/ml koncentracijos docetakselio tirpalo polisorbate 80 (pripildymas – 94,4 mg/2,36 ml). Toks tūris parinktas kuriant TAXOTERE, kad būtų galima kompensuoti skysčio kiekį, prarandamą ruošiant mišininį tirpalą (žr. 4 skyrelyje) dėl putojimo, adhezijos prie flakono sienelių ir “negyvojo tūrio”. Didesnis pripildymas užtikrina, kad, atskiedus visu pateiktu TAXOTERE tirpiklio flakono turiniu, susidarys bent 8 ml mišininio tirpalo, kurį galima ištraukti. Docetakselio koncentracija jame yra 10 mg/ml ir atitinka nurodytą TAXOTERE kiekį flakone – 80 mg/2 ml.

2.2 Tirpiklis TAXOTERE 80 mg/2 ml flakono turiniui

- Tirpiklis 80 mg/2 ml TAXOTERE flakono turiniui yra 15 ml tūrio skaidraus stiklo flakone su permatomu bespalviu nuplėšiamu dangteliu.
- TAXOTERE tirpiklis yra 13% masės masei 95% etanolis injekciniame vandenyje.
- Flakone yra 7,33 ml tirpiklio, skirto 80 mg/2 ml TAXOTERE. Tirpiklio tūris parinktas taip, kad tiktų TAXOTERE 80 mg/2 ml flakonui pripildyti. Supylus visą tirpiklio flakono turinį į TAXOTERE 80 mg/2 ml flakoną, docetakselio koncentracija gautame mišiniame tirpale būna 10 mg/ml.

3. NURODYMAI, KAIP SAUGIAI RUOŠTI

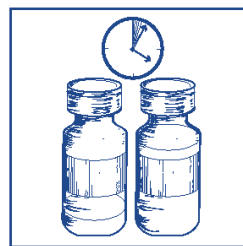
TAXOTERE yra vaistas nuo vėžio. Jo (kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių) tirpalus ruošti ir vartoti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštinėmis.

Jei TAXOTERE koncentrato, mišininio arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei TAXOTERE koncentrato, mišininio arba infuzinio tirpalo pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

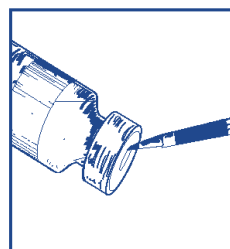
4. RUOŠIMAS LEISTI Į VENAŲ

4.1 Mišininio TAXOTERE tirpalo ruošimas (docetakselio koncentracija – 10 mg/ml)

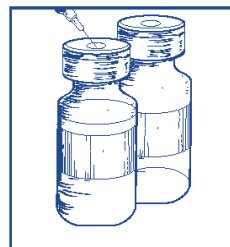
4.1.1 Jei flakonai laikomi šaldytuve, reikiamą TAXOTERE dėžučių skaičių palaikykite kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje 5 min.



4.1.2 Pavertę TAXOTERE skirto tirpiklio flakoną, aseptinėmis sąlygomis švirkštu su adata ištraukite visą jo turinį.



4.1.3 Visą švirkšto turinį sušvirkškite į atitinkamą TAXOTERE flakoną.

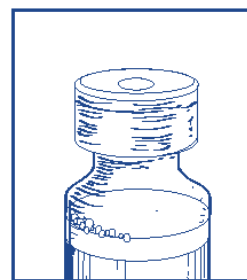


4.1.4 Ištraukę švirkštą su adata, flakoną bent 45 sek. vartykite rankose, kad jo turinys susimaišytų (kratyti negalima).



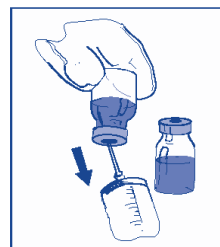
- 4.1.5** Palaikę mišinį tirpalą 5 min. kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje, patikrinkite, ar jis homogeniškas ir skaidrus (putojimas yra normalus reiškinys net jeigu praėjo 5 min., kadangi šios vaisto formos sudėtyje yra polisorbato 80).

Docetakselio koncentracija mišiniame tirpale – 10 mg/ml.
Paruošus jį reikia suvartoti nedelsiant, tačiau 2-8 °C arba kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje laikomo mišinio tirpalo cheminės ir fizinės savybės būna stabilios 8 val.

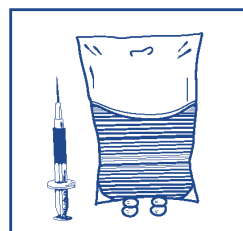


4.2 Infuzinio tirpalo ruošimas

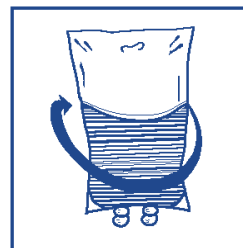
- 4.2.1** Norint gauti vienam pacientui reikiamą dozę, gali reikėti daugiau kaip vieno mišinio tirpalo flakono. Apskaičiavus reikiamą dozę miligramais, graduotais švirkštais su adatomis iš reikiamo flakonų skaičiaus aseptinėmis sąlygomis ištraukiamas atitinkamas mišinio 10 mg/ml docetakselio tirpalo tūris. Pvz., norint gauti 140 mg docetakselio, reikia 14 ml mišinio tirpalo.



- 4.2.2** Reikiamas mišinio tirpalo tūris sušvirkščiamas į 250 ml 5% gliukozės arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinio tirpalo, esančio infuziniame maišelyje arba buteliuke. Jei reikia didesnės kaip 200 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinių infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.



- 4.2.3** Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukamaisiais rankų judesiais.



- 4.2.4** Paruoštą TAXOTERE infuzinį tirpalą reikia suvartoti per 4 val. Šis vaistas infuzuojamas aseptinėmis sąlygomis, kambario (žemesnėje kaip 25 °C) temperatūroje ir įprastoje šviesoje per 1 val.

- 4.2.5** Mišinį ir infuzinį TAXOTERE tirpalą (kaip ir kitus parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus) prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Tirpalo su nuosėdomis vartoti negalima.



5. ATLIEKŲ SUNAIKINIMAS

Visos medžiagos, naudotos vaistui skiesti ir infuzuoti, sunaikinamos nustatyta tvarka. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui docetakselis (*docetaxelum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE
3. Kaip vartoti TAXOTERE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TAXOTERE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas

Šio vaisto prekinis pavadinimas – TAXOTERE, bendrinis – docetakselis. Docetakselis – tai medžiaga, gaunama iš kukmedžio spyglių.

Docetakselis priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų taksoidais, grupei.

TAXOTERE gydytojas skiria krūties vėžiui, tam tikros rūšies (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui ir galvos bei kaklo vėžiui gydyti:

- progresavusiam krūties vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu;
- pradinių stadijų krūties vėžiui, pažeidusiam ar nepažeidusiam limfmazgius, gydyti TAXOTERE gali būti vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų;
- plaučių vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su cisplatina;
- prostatos vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- skrandžio vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu;
- galvos ir kaklo vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE

TAXOTERE vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei TAXOTERE medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu per daug sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną TAXOTERE gydymo kursą Jums bus atliekamas kraujo tyrimas. Jo metu bus nustatyta, ar ne per mažai kraujo kūnelių ir ar pakankama kepenų funkcija, kad būtų galima gydyti TAXOTERE. Jei sumažės baltųjų kraujo kūnelių kiekis, gali pasireikšti su tuo susijęs karščiavimas ar infekcija.

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 ūmių plaučių sutrikimų arba pasunkėjo esami (karščiavimas, dusulys arba kosulys), nedelsiant pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Gydytojas gali nuspręsti nedelsiant nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas nurodys gerti kortikosteroido (pvz., deksametazono) premedikacijai vieną dieną iki TAXOTERE infuzijos ir vieną ar dvi dienas po jos, kad būtų silpnesni kai kurie po infuzijos galimi nepageidaujami poveikiai: alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas (plaštakų, pėdų ir kojų tinimas, svorio didėjimas).

Gydymo metu gydytojas gali skirti kitų vaistų reikiamam kraujo kūnelių skaičiui išlaikyti.

Vartojant TAXOTERE 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 TAXOTERE pradžia.

TAXOTERE sudėtyje yra alkoholio. Jeigu esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų funkcijos sutrikimu, pasitarkite su gydytoju. Taip pat žiūrėkite skyrių toliau „TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)“.

Kiti vaistai ir TAXOTERE

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, kadangi TAXOTERE ir kitų vaistų poveikis gali būti ne toks, kokio tikėtasi, be to, gali padidėti šalutinio poveikio pavojus.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Nėščioms moterims TAXOTERE neskiriama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

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 TAXOTERE gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Vartojant TAXOTERE, žindyti negalima.

Jeigu esate TAXOTERE 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 Jūsų 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.

TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Šio vaisto sudėtyje yra 50 tūrio % bevandenio etanolio (alkoholio), t. y. iki 395 mg bevandenio etanolio flakone, tai atitinka 10 ml alaus arba 4 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu. Reikia į tai atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali turėti poveikį centrinei nervų sistemai (nervų sistemos daliai, kuriai priklauso galvos ir nugaros smegenys).

3. Kaip vartoti TAXOTERE

TAXOTERE Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinė dozė

Dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir bendrosios sveikatos būklės. Gydytojas apskaičiuos kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir pagal jį – reikiamą dozę.

Vartojimo metodas ir būdas

TAXOTERE bus švirkščiamas į veną (leidžiamas į veną). Infuzijos trukmė – maždaug 1 val., kurios metu Jūs būsite ligoninėje.

Vartojimo periodiškumas

Dažniausiai šio vaisto infuzuojama kas 3 savaites.

TAXOTERE dozę ir vartojimo periodiškumą gydytojas gali keisti atsižvelgdamas į kraujo tyrimų duomenis, bendrąją sveikatos būklę bei vaisto poveikį. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei atsiranda viduriavimas, burnos skausmas, tirpulis, badymas, dilgčiojimas bei karščiavimas, be to, parodykite Jam savo kraujo tyrimo rezultatus. Tai gydytojui padės nuspręsti, ar reikia mažinti dozę. Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Apie juos Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins palankius gydymo poveikius ir galimus pavojus.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant vien tik TAXOTERE, yra raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, nuplikimas, pykinimas, vėmimas, burnos skausmas, viduriavimas bei nuovargis.

Nepageidaujamų TAXOTERE sukeltų reakcijų sunkumas gali padidėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių vaistų.

Infuzijos metu ligoninėje gali pasireikšti toliau išvardytų alerginių reakcijų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- paraudimas dėl kraujo priplūdimo, odos pokyčiai, niežulys;
- gniaužimas krūtinėje, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šaltkrėtis;
- nugaros skausmas;
- kraujo spaudimo sumažėjimas.

Gali atsirasti ir sunkesnių reakcijų.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Infuzijos metu Jūsų būklė bus atidžiai stebima. Jei pasireiškė kuris nors iš išvardytų sutrikimų, apie tai reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Laikotarpiu nuo vienos TAXOTERE infuzijos iki kitos gali atsirasti toliau išvardytas šalutinis poveikis (jo dažnumas priklauso nuo kitų kartu vartojamų vaistų):

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Infekcija, raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), baltųjų kraujo kūnelių, (pastarieji svarbūs organizmo apsaugai nuo infekcijos) kiekio sumažėjimas, trombocitų kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Atsiradus karščiavimui, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Alerginės reakcijos (aprašytos aukščiau).
- Apetito netekimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Tirpimo, badymo ar smaigymo pojūtis arba skausmas sąnariuose ar raumenyse.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akies uždegimas, ašarojimo sustiprėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sloga, gerklės ir nosies uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos skausmas.
- Virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Plaukų netekimas, dažniausiai vėliau plaukų augimas vėl tampa normalus. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas), pasireiškė negrįžtamas plaukų netekimas.
- Delnų ar pėdų paraudimas ir patinimas (gali pradėti luptis oda). Toks poveikis gali atsirasti ir rankose, veide ar ant viso kūno odos.

- Nagų spalvos pokytis (nagas gali nukristi).
- Raumenų maudimas ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Menstruacijų pokytis arba išnykimas.
- Rankų, pėdų ir kojų patinimas.
- Nuovargis arba į gripą panašūs simptomai.
- Svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Burnos kandidamikozė.
- Skysčių kiekio sumažėjimas organizme.
- Galvos svaigimas.
- Klausos pablogėjimas.
- Kraujo spaudimo sumažėjimas, nereguliarus ar greitas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Stemplės uždegimas.
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs ar skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dėl to reikia reguliariai tirti kraują).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Alpulys.
- Odos reakcija, flebitas (venos uždegimas) ar patinimas infuzijos vietoje.
- 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 šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Nežinomo dažnio (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) **šalutinis poveikis**

- 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 TAXOTERE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po flakono atidarymo vaistą suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaistą sušvirkštą į infuzinį maišelį reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Tačiau laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje laikymo trukmė neturėtų būti ilgesnė nei 6 valandos, įskaitant ir vienos valandos infuzijos pacientui trukmę.

Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę).

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka nepakitusios 48 valandas.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TAXOTERE sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra docetakselis (trihidrato pavidalu). Viename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg docetakselio.
- Pagalbinės medžiagos – polisorbatas 80, bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių) ir citrinų rūgštis.

TAXOTERE išvaizda ir kiekis pakuotėje

TAXOTERE koncentratas infuziniam tirpalui yra gelsvos arba rudai geltonos spalvos. Koncentratas tiekiamas 7 ml skaidraus bespalvio stiklo I tipo flakonuose su žaliu aliuminio kamšteliu ir žaliu plastikiniu nuplėšiamu gaubteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas, kuriame yra 1 ml koncentrato (20 mg docetakselio).

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojai

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Vokietija

arba

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Vengrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

TAXOTERE 20 mg/1 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Būtina perskaityti visą pateiktą TAXOTERE infuzinio tirpalo ruošimo atmintinės instrukciją.

Nurodymai, kaip saugiai ruošti

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio. Jo, kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių, tirpalus ruošti ir vartoti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jei TAXOTERE koncentrato arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei jų pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

Ruošimas leidimui į veną.

Infuzinio tirpalo ruošimas

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kurį sudaro 1 flakonai).

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrato infuziniam tirpalui NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Gali būti, kad paciento reikiama dozei pasiekti prireiks daugiau nei vieno flakono koncentrato infuziniam tirpalui. Pavyzdžiui, 140 mg docetakselio sudarys 7 ml docetakselio koncentrato infuziniam tirpalui.
- Laikantis aseptikos reikalavimų, graduotu švirkštu, tinkančiu naudoti su 21G adata, ištraukite reikiamą kiekį koncentrato injekciniam tirpalui.

TAXOTERE 20 mg/1 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Sušvirkškite tirpalą vienu kartu („vienu šūviu“) į 250 ml infuzinį maišelį ar buteliuką, kuriame yra 5% gliukozės tirpalas arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinis tirpalas. Jei reikia didesnės kaip 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.
- Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukiojant rankose.
- Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis ir infuzinis tirpalas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę). Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka nepakitusios 48 valandas.
- Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.
- Kaip ir kitus parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus, infuzinį tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jei yra nuosėdų, tirpalą reikia išmesti.

Atliekų naikinimas

Visos medžiagos, naudotos vaistui skiesti ir infuzuoti, sunaikinamos nustatyta tvarka. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui docetakselis (*docetaxelum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE
3. Kaip vartoti TAXOTERE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TAXOTERE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas

Šio vaisto prekinis pavadinimas – TAXOTERE, bendrinis – docetakselis. Docetakselis – tai medžiaga, gaunama iš kukmedžio spyglių.

Docetakselis priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų taksoidais, grupei.

TAXOTERE gydytojas skiria krūties vėžiui, tam tikros rūšies (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui ir galvos bei kaklo vėžiui gydyti:

- progresavusiam krūties vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu;
- pradinių stadijų krūties vėžiui, pažeidusiam ar nepažeidusiam limfmazgius, gydyti TAXOTERE gali būti vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidų;
- plaučių vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su cisplatina;
- prostatos vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- skrandžio vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu;
- galvos ir kaklo vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE

TAXOTERE vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei TAXOTERE medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu per daug sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Išspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną TAXOTERE gydymo kursą Jums bus atliekamas kraujo tyrimas. Jo metu bus nustatyta, ar ne per mažai kraujo kūnelių ir ar pakankama kepenų funkcija, kad būtų galima gydyti TAXOTERE. Jei sumažės baltųjų kraujo kūnelių kiekis, gali pasireikšti su tuo susijęs karščiavimas ar infekcija.

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 ūmių plaučių sutrikimų arba pasunkėjo esami (karščiavimas, dusulys arba kosulys), nedelsiant pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Gydytojas gali nuspręsti nedelsiant nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas nurodys gerti kortikosteroido (pvz., deksametazono) premedikacijai vieną dieną iki TAXOTERE infuzijos ir vieną ar dvi dienas po jos, kad būtų silpnesni kai kurie po infuzijos galimi nepageidaujami poveikiai: alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas (plaštakų, pėdų ir kojų tinimas, svorio didėjimas).

Gydymo metu gydytojas gali skirti kitų vaistų reikiamam kraujo kūnelių skaičiui išlaikyti.

Vartojant TAXOTERE 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 TAXOTERE pradžia.

TAXOTERE sudėtyje yra alkoholio. Jeigu esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų funkcijos sutrikimu, pasitarkite su gydytoju. Taip pat žiūrėkite skyrių toliau „TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)“.

Kiti vaistai ir TAXOTERE

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, kadangi TAXOTERE ir kitų vaistų poveikis gali būti ne toks, kokio tikėtasi, be to, gali padidėti šalutinio poveikio pavojus. Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Nėščioms moterims TAXOTERE neskiriama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

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 TAXOTERE gali pakenkti vaisiui. Jei gydymo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Vartojant TAXOTERE, žindyti negalima.

Jeigu esate TAXOTERE 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 Jūsų 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.

TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Šio vaisto sudėtyje yra 50 tūrio % bevandenio etanolio (alkoholio), t. y. iki 1,58 g bevandenio etanolio flakone, tai atitinka 40 ml alaus arba 17 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu. Reikia į tai atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali turėti poveikį centrinei nervų sistemai (nervų sistemos daliai, kuriai priklauso galvos ir nugaros smegenys).

3. Kaip vartoti TAXOTERE

TAXOTERE Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinė dozė

Dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir bendrosios sveikatos būklės. Gydytojas apskaičiuos kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir pagal jį – reikiamą dozę.

Vartojimo metodas ir būdas

TAXOTERE bus švirkščiamas į veną (leidžiamas į veną). Infuzijos trukmė – maždaug 1 val., kurios metu Jūs būsite ligoninėje.

Vartojimo periodiškumas

Dažniausiai šio vaisto infuzuojama kas 3 savaites.

TAXOTERE dozę ir vartojimo periodiškumą gydytojas gali keisti atsižvelgdamas į kraujo tyrimų duomenis, bendrąją sveikatos būklę bei vaisto poveikį. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei atsiranda viduriavimas, burnos skausmas, tirpulis, bėdymas, dilgčiojimas bei karščiavimas, be to, parodykite Jam savo kraujo tyrimo rezultatus. Tai gydytojui padės nuspręsti, ar reikia mažinti dozę. Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Apie juos Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins palankius gydymo poveikius ir galimus pavojus.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant vien tik TAXOTERE, yra raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, nuplikimas, pykinimas, vėmimas, burnos skausmas, viduriavimas bei nuovargis.

Nepageidaujamų TAXOTERE sukeltų reakcijų sunkumas gali padidėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių vaistų.

Infuzijos metu ligininėje gali pasireikšti toliau išvardytų alerginių reakcijų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- paraudimas dėl kraujo priplūdimo, odos pokyčiai, niežulys;
- gniaužimas krūtinėje, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šaltkrėtis;
- nugaros skausmas;
- kraujo spaudimo sumažėjimas.

Gali atsirasti ir sunkesnių reakcijų.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Infuzijos metu Jūsų būklė bus atidžiai stebima. Jei pasireiškė kuris nors iš išvardytų sutrikimų, apie tai reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Laikotarpiu nuo vienos TAXOTERE infuzijos iki kitos gali atsirasti toliau išvardytas šalutinis poveikis (jo dažnumas priklauso nuo kitų kartu vartojamų vaistų):

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Infekcija, raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), baltųjų kraujo kūnelių, (pastarieji svarbūs organizmo apsaugai nuo infekcijos) kiekio sumažėjimas, trombocitų kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Atsiradus karščiavimui, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Alerginės reakcijos (aprašytos aukščiau).
- Apetito netekimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Tirpimo, badymo ar sraigimo pojūtis arba skausmas sąnariuose ar raumenyse.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akies uždegimas, ašarojimo sustiprėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sloga, gerklės ir nosies uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos skausmas.
- Virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Plaukų netekimas, dažniausiai vėliau plaukų augimas vėl tampa normalus. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas), pasireiškė negrįžtamas plaukų netekimas.
- Delnų ar pėdų paraudimas ir patinimas (gali pradėti luptis oda). Toks poveikis gali atsirasti ir rankose, veide ar ant viso kūno odos.

- Nagų spalvos pokytis (nagas gali nukristi).
- Raumenų maudimas ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Menstruacijų pokytis arba išnykimas.
- Rankų, pėdų ir kojų patinimas.
- Nuovargis arba į gripą panašūs simptomai.
- Svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Burnos kandidamikozė.
- Skysčių kiekio sumažėjimas organizme.
- Galvos svaigimas.
- Klausos pablogėjimas.
- Kraujo spaudimo sumažėjimas, nereguliarus ar greitas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Stemplės uždegimas.
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs ar skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dėl to reikia reguliariai tirti kraują).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Alpulys.
- Odos reakcija, flebitas (venos uždegimas) ar patinimas infuzijos vietoje.
- 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 šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Nežinomo dažnio (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) **šalutinis poveikis**

- 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 TAXOTERE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po flakono atidarymo, vaistą suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaistą sušvirkštą į infuzinį maišelį reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Tačiau laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje laikymo trukmė neturėtų būti ilgesnė nei 6 valandos, įskaitant ir vienos valandos infuzijos pacientui trukmę.

Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę).

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka nepakitusios 48 valandas.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TAXOTERE sudėtis:

- Veiklioji medžiaga yra docetakselis (trihidrato pavidalu). Viename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg docetakselio.
- Pagalbinės medžiagos – polisorbatas 80, bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių) ir citrinų rūgštis.

TAXOTERE išvaizda ir kiekis pakuotėje

TAXOTERE koncentratas infuziniam tirpalui yra gelsvos arba rudai geltonos spalvos. Koncentratas tiekiamas 7 ml skaidraus bespalvio stiklo I tipo flakonuose su rausvai raudonu aliuminio kamšteliu ir rausvai raudonu plastikiniu nuplėšiamu gaubteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas, kuriame yra 4 ml koncentrato (80 mg docetakselio).

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojai

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Vokietija

arba

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Vengrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

TAXOTERE 80 mg/4 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Būtina perskaityti visą pateiktą TAXOTERE infuzinio tirpalo ruošimo atmintinės instrukciją.

Nurodymai, kaip saugiai ruošti

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio. Jo, kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių, tirpalus ruošti ir vartoti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jei TAXOTERE koncentrato arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei jų pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

Ruošimas leidimui į veną.

Infuzinio tirpalo ruošimas

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kurį sudaro 1 flakonai).

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrato infuziniam tirpalui NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Gali būti, kad paciento reikiama dozei pasiekti prireiks daugiau nei vieno flakono koncentrato infuziniam tirpalui. Pavyzdžiui, 140 mg docetakselio sudarys 7 ml docetakselio koncentrato infuziniam tirpalui.
- Laikantis aseptikos reikalavimų, graduotu švirkštu, tinkančiu naudoti su 21G adata, ištraukite reikiamą kiekį koncentrato injekciniam tirpalui.

TAXOTERE 80 mg/4 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Sušvirkškite tirpalą vienu kartu ("vienu šūviu") į 250 ml infuzinį maišelį ar buteliuką, kuriame yra 5% gliukozės tirpalas arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinis tirpalas. Jei reikia didesnės kaip 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.
- Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukiojant rankose.
- Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis ir infuzinis tirpalas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę). Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka nepakitusios 48 valandas.
- Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.
- Kaip ir kitus parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus, infuzinį tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jei yra nuosėdų, tirpalą reikia išmesti.

Atliekų naikinimas

Visos medžiagos, naudotos vaistui skiesti ir infuzuoti, sunaikinamos nustatyta tvarka.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentratas infuziniam tirpalui docetakselis (*docetaxelum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE
3. Kaip vartoti TAXOTERE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TAXOTERE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra TAXOTERE ir kam jis vartojamas

Šio vaisto prekinis pavadinimas – TAXOTERE, bendrinis – docetakselis. Docetakselis – tai medžiaga, gaunama iš kukmedžio spyglių.

Docetakselis priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų taksoidais, grupei.

TAXOTERE gydytojas skiria krūties vėžiui, tam tikros rūšies (nesmulkiųjų ląstelių) plaučių vėžiui, prostatos vėžiui, skrandžio vėžiui ir galvos bei kaklo vėžiui gydyti:

- progresavusiam krūties vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su doksorubicinu, trastuzumabu ar kapecitabinu;
- pradinių stadijų krūties vėžiui, pažeidusiam ar nepažeidusiam limfmazgius, gydyti TAXOTERE gali būti vartojamas kartu su doksorubicinu ir ciklofosfamidu;
- plaučių vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas vienas arba kartu su cisplatina;
- prostatos vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- skrandžio vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu;
- galvos ir kaklo vėžiui gydyti TAXOTERE vartojamas kartu su cisplatina ir 5-fluorouracilu.

2. Kas žinotina prieš vartojant TAXOTERE

TAXOTERE vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) docetakseliui arba bet kuriai pagalbinei TAXOTERE medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu per daug sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną TAXOTERE gydymo kursą Jums bus atliekamas kraujo tyrimas. Jo metu bus nustatyta, ar ne per mažai kraujo kūnelių ir ar pakankama kepenų funkcija, kad būtų galima gydyti TAXOTERE. Jei sumažės baltųjų kraujo kūnelių kiekis, gali pasireikšti su tuo susijęs karščiavimas ar infekcija.

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 ūmių plaučių sutrikimų arba pasunkėjo esami (karščiavimas, dusulys arba kosulys), nedelsiant pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Gydytojas gali nuspręsti nedelsiant nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas nurodys gerti kortikosteroido (pvz., deksametazono) premedikacijai vieną dieną iki TAXOTERE infuzijos ir vieną ar dvi dienas po jos, kad būtų silpnesni kai kurie po infuzijos galimi nepageidaujami poveikiai: alerginės reakcijos ir skysčių susilaikymas (plaštakų, pėdų ir kojų tinimas, svorio didėjimas).

Gydymo metu gydytojas gali skirti kitų vaistų reikiamam kraujo kūnelių skaičiui išlaikyti.

Vartojant TAXOTERE 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 TAXOTERE pradžia.

TAXOTERE sudėtyje yra alkoholio. Jeigu esate priklausomas nuo alkoholio, sergate epilepsija arba kepenų funkcijos sutrikimu, pasitarkite su gydytoju. Taip pat žiūrėkite skyrių toliau „TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)“.

Kiti vaistai ir TAXOTERE

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, kadangi TAXOTERE ir kitų vaistų poveikis gali būti ne toks, kokio tikėtasi, be to, gali padidėti šalutinio poveikio pavojus.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Nėščioms moterims TAXOTERE neskiriama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

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 TAXOTERE gali pakenkti vaisiui. Jei gydomo metu pastojote, turite nedelsiant apie tai pasakyti gydytojui.

Vartojant TAXOTERE, žindyti negalima.

Jeigu esate TAXOTERE 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 Jūsų 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.

TAXOTERE sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Šio vaisto sudėtyje yra 50 tūrio % bevandenio etanolio (alkoholio), t. y. iki 3,16 g bevandenio etanolio flakone, tai atitinka 80 ml alaus arba 33 ml vyno.

Kenksmingas asmenims, sergantiems alkoholizmu. Reikia į tai atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Šio vaisto sudėtyje esantis alkoholio kiekis gali turėti poveikį centrinei nervų sistemai (nervų sistemos daliai, kuriai priklauso galvos ir nugaros smegenys).

3. Kaip vartoti TAXOTERE

TAXOTERE Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Įprastinė dozė

Dozė priklauso nuo paciento kūno svorio ir bendrosios sveikatos būklės. Gydytojas apskaičiuos kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m^2) ir pagal jį – reikiamą dozę.

Vartojimo metodas ir būdas

TAXOTERE bus švirkščiamas į veną (leidžiamas į veną). Infuzijos trukmė – maždaug 1 val., kurios metu Jūs būsite ligoninėje.

Vartojimo periodiškumas

Dažniausiai šio vaisto infuzuojama kas 3 savaites.

TAXOTERE dozę ir vartojimo periodiškumą gydytojas gali keisti atsižvelgdamas į kraujo tyrimų duomenis, bendrąją sveikatos būklę bei vaisto poveikį. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei atsiranda viduriavimas, burnos skausmas, tirpulis, badymas, dilgčiojimas bei karščiavimas, be to, parodykite Jam savo kraujo tyrimo rezultatus. Tai gydytojui padės nuspręsti, ar reikia mažinti dozę. Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Apie juos Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins palankius gydymo poveikius ir galimus pavojus.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant vien tik TAXOTERE, yra raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas, nuplikimas, pykinimas, vėmimas, burnos skausmas, viduriavimas bei nuovargis.

Nepageidaujamų TAXOTERE sukeltų reakcijų sunkumas gali padidėti, jei kartu vartojama kitokių chemoterapinių vaistų.

Infuzijos metu ligininėje gali pasireikšti toliau išvardytų alerginių reakcijų (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- paraudimas dėl kraujo priplūdimo, odos pokyčiai, niežulys;
- gniaužimas krūtinėje, kvėpavimo pasunkėjimas;
- karščiavimas arba šaltkrėtis;
- nugaros skausmas;
- kraujo spaudimo sumažėjimas.

Gali atsirasti ir sunkesnių reakcijų.

Jei Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į paklitakselį, gali pasireikšti alerginė reakcija į docetakselį, kuri gali būti sunkesnė.

Infuzijos metu Jūsų būklė bus atidžiai stebima. Jei pasireiškė kuris nors iš išvardytų sutrikimų, apie tai reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Laikotarpiu nuo vienos TAXOTERE infuzijos iki kitos gali atsirasti toliau išvardytas šalutinis poveikis (jo dažnumas priklauso nuo kitų kartu vartojamų vaistų):

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Infekcija, raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), baltųjų kraujo kūnelių, (pastarieji svarbūs organizmo apsaugai nuo infekcijos) kiekio sumažėjimas, trombocitų kiekio sumažėjimas.
- Karščiavimas. Atsiradus karščiavimui, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Alerginės reakcijos (aprašytos aukščiau).
- Apetito netekimas (anoreksija).
- Nemiga.
- Tirpimo, badymo ar sraigimo pojūtis arba skausmas sąnariuose ar raumenyse.
- Galvos skausmas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Akies uždegimas, ašarojimo sustiprėjimas.
- Patinimas dėl limfos nutekėjimo sutrikimo.
- Dusulys.
- Sloga, gerklės ir nosies uždegimas, kosulys.
- Kraujavimas iš nosies.
- Burnos skausmas.
- Virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir vidurių užkietėjimą.
- Pilvo skausmas.
- Nevirškinimas.
- Plaukų netekimas, dažniausiai vėliau plaukų augimas vėl tampa normalus. Kai kuriais atvejais (dažnis nežinomas), pasireiškė negrįžtamas plaukų netekimas.
- Delnų ar pėdų paraudimas ir patinimas (gali pradėti luptis oda). Toks poveikis gali atsirasti ir rankose, veide ar ant viso kūno odos.

- Nagų spalvos pokytis (nagas gali nukristi).
- Raumenų maudimas ir skausmas, nugaros ar kaulų skausmas.
- Menstruacijų pokytis arba išnykimas.
- Rankų, pėdų ir kojų patinimas.
- Nuovargis arba į gripą panašūs simptomai.
- Svorio padidėjimas arba sumažėjimas.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Burnos kandidamikozė.
- Skysčių kiekio sumažėjimas organizme.
- Galvos svaigimas.
- Klausos pablogėjimas.
- Kraujo spaudimo sumažėjimas, nereguliarus ar greitas širdies plakimas.
- Širdies nepakankamumas.
- Stemplės uždegimas.
- Burnos džiūvimas.
- Pasunkėjęs ar skausmingas rijimas.
- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų kiekio padidėjimas (dėl to reikia reguliariai tirti kraują).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas).
- Kalio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Alpulys.
- Odos reakcija, flebitas (venos uždegimas) ar patinimas infuzijos vietoje.
- 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 šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Storosios bei plonosios žarnų uždegimas, kuris gali būti mirtinas (dažnis nežinomas), žarnos prakiurimas.

Nežinomo dažnio (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) **šalutinis poveikis**

- 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 TAXOTERE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po flakono atidarymo, vaistą suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis.

Vaistą sušvirkštą į infuzinį maišelį reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Tačiau laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje laikymo trukmė neturėtų būti ilgesnė nei 6 valandos, įskaitant ir vienos valandos infuzijos pacientui trukmę.

Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę).

Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka nepakitusios 48 valandas.

Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

TAXOTERE sudėtis:

- Veiklioji medžiaga yra docetakselis (trihidrato pavidalu). Viename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg docetakselio.
- Pagalbinės medžiagos – polisorbatas 80, bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių) ir citrinų rūgštis.

TAXOTERE išvaizda ir kiekis pakuotėje

TAXOTERE koncentratas infuziniam tirpalui yra gelsvos arba rudai geltonos spalvos. Koncentratas tiekiamas 15 ml skaidraus bespalvio stiklo I tipo flakonuose su mėlynu aliuminio kamšteliu ir mėlynu plastikiniu nuplėšiamu gaubteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas, kuriame yra 8 ml koncentrato (160 mg docetakselio).

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojai

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Vokietija

arba

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Vengrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

TAXOTERE 160 mg/8 ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Būtina perskaityti visą pateiktą TAXOTERE infuzinio tirpalo ruošimo atmintinės instrukciją.

Nurodymai, kaip saugiai ruošti

Docetakselis yra vaistas nuo vėžio. Jo, kaip ir kitų potencialiai toksiškų junginių, tirpalus ruošti ir vartoti reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Jei TAXOTERE koncentrato arba infuzinio tirpalo pateko ant odos, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu su muilu. Jei jų pateko ant gleivinės, reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

Ruošimas leidimui į veną.

Infuzinio tirpalo ruošimas

NEVARTOKITE kitų docetakselio turinčių vaistinių preparatų, kuriuos sudaro 2 flakonai (koncentratas ir tirpiklis) su šiuo vaistiniu preparatu (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentratas infuziniam tirpalui, kurį sudaro 1 flakonai).

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrato infuziniam tirpalui NEREIKIA praskiesti tirpikliu, jis paruoštas švirkšti į infuzinį tirpalą.

- Kiekvienas flakonas yra vienkartinis ir turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Gali būti, kad paciento reikiama dozei pasiekti prireiks daugiau nei vieno flakono koncentrato infuziniam tirpalui. Pavyzdžiui, 140 mg docetakselio sudarys 7 ml docetakselio koncentrato infuziniam tirpalui.
- Laikantis aseptikos reikalavimų, graduotu švirkštu, tinkančiu naudoti su 21G adata, ištraukite reikiamą kiekį koncentrato injekciniam tirpalui.

TAXOTERE 160 mg/8 ml flakone docetakselio koncentracija yra 20 mg/ml.

- Sušvirkškite tirpalą vienu kartu ("vienu šūviu") į 250 ml infuzinį maišelį ar buteliuką, kuriame yra 5% gliukozės tirpalas arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinis tirpalas. Jei reikia didesnės kaip 190 mg docetakselio dozės, naudojamas didesnis pagalbinio infuzinio tirpalo tūris, kad docetakselio koncentracija neviršytų 0,74 mg/ml.
- Infuzinio maišelio arba buteliuko turinys sumaišomas sukiojant rankose.
- Mikrobiologiniu požiūriu tirpinimas/skiedimas turi vykti kontroliuojamomis ir aseptinėmis sąlygomis ir infuzinis tirpalas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Sušvirkštus docetakselį, kaip rekomenduojama į infuzinį maišelį, docetakselio infuzinis tirpalas, laikant jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, išlieka stabilus 6 valandas (įskaitant ir vienos valandos intraveninės infuzijos trukmę). Be to, nustatyta, kad paruošto kaip rekomenduojama infuzinio tirpalo fizinės ir cheminės savybės ne PVC maišeliuose, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, išlieka nepakitusios 48 valandas.
- Docetakselio infuzinis tirpalas yra labai prisotintas, todėl laikui bėgant gali kristalizuotis. Jei atsiranda kristalų, tirpalo vartoti nebegalima ir jį reikia išmesti.
- Kaip ir kitus parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus, infuzinį tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Jei yra nuosėdų, tirpalą reikia išmesti.

Atliekų naikinimas

Visos medžiagos, naudotos vaistui skiesti ir infuzuoti, sunaikinamos nustatyta tvarka.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.