

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Mylan 20 mg/ 1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg docetaksela (*Docetaxelum*) (bezūdens formā).

Viens flakons ar 1 ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 395 mg bezūdens etilspirta.

Viens flakons ar 1 ml koncentrāta satur 395 mg bezūdens etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir gaiši dzeltens vai brūngani dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts dziedzera vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientēm ar:

- operējamu krūts dziedzera vēzi ar metastāzēm limfmezglos;
- operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos.

Adjuvantu terapiju atļauts veikt tikai tām pacientēm ar operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras saskaņā ar starptautiski noteiktajiem standartiem attiecībā uz primāro agrīna krūts dziedzera vēža ārstēšanu ir piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Docetaxel Mylan kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šai slimībai.

Docetaxel Mylan monoterapijā ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastatisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastatiskas slimības ķīmijterapiju.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Docetaxel Mylan ir indicēts pacientiem ar lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšūnu plaušu vēzi pēc neveiksmīgas iepriekš saņemtas ķīmijterapijas.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pacientiem ar nerezecējamu, lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšūnu plaušu vēzi, kuri iepriekš nav saņēmuši šīs slimības ķīmijterapiju.

Priekšdziedzera vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem ar hormonrefraktāru metastatisku priekšdziedzera vēzi.

Kuņģa adenokarcinoma

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastatisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma daļas adenokarcinomu, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastatiskas slimības ārstēšanai.

Galvas un kakla vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts indukcijas terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Docetakselu drīkst ievadīt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt apakšpunktu 6.6.).

Ieteicamā deva

Krūts dziedzera, nesīkšūnu plaušu, kuņģa un galvas un kakla vēža ārstēšanai, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīda lietošanu, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt apakšpunktu 4.4.). Lai mazinātu hematoloģiskas toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

Priekšdziedzera vēža premedikācijas režīms perorālai deksametazona lietošanai ir 8 mg 12 stundas,

3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas, vienlaicīgi lietojot prednizonu vai prednizolonu (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Docetakselu ievada vienu stundu ilgās infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar un bez metastāzēm limfmezglos adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m², ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m² doksorubicīna un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas korekcija terapijas laikā").

Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi docetaksela ieteicamā deva monoterapijā ir 100 mg/m². Pirmās izvēles terapijā docetakselu (75 mg/m²) ievada kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m²).

Lietojo kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m² ik pēc 3 nedēļām; trastuzumabu ievada reizi nedēļā. Pivotajā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu

pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m² ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m² ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi, ir ieteicams devu režīms, kad pēc 75 mg/m² docetaksela ievadīšanas tūlīt ievada 75 mg/m² cisplatīna 30 līdz 60 minūšu laikā. Terapijai pēc neveiksmīgas iepriekšējās ārstēšanas ar platīna grupas preparātiem ieteicamā deva ir 75 mg/m² monoterapijā.

Priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m². Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā lieto ilgstoši (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m², ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m² cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m² 5–fluoruracila dienā, ko ievada 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā 5 dienas ilgi, sākot no cisplatīna infūzijas beigām. Terapija jāatkārto ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un nepieciešamā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G–KSF (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

Galvas un kakla vēzis

Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un jānodrošina atbilstoša hidratācija (pirms cisplatīna lietošanas un pēc tās). Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G–KSF. Visi pacienti TAX 323 un TAX 324 pētījumu docetaksela grupās saņēma profilaktiski antibiotikas.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)
Neoperējama progresējoša galvas un kakla plakanšūnu vēža (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5–fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m² dienā piecas dienas. Šādu shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.
- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Pacientu ar lokāli progresējošu (tehniski nerezecējamu, ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un ar orgāna saglabāšanas mērķi) galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam lietojot cisplatīnu 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas infūzijas veidā un pēc tam nepārtrauktas infūzijas veidā laikā no 1. līdz 4. dienai ievadot 5–fluoruracilu 1000 mg/m² dienā. Šo shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem ķīmijterapija un staru terapija.

Par cisplatīna un 5–fluoruracila devas pielāgošanu lasiet atbilstošos zāļu aprakstos.

Devas korekcija terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo leukocītu skaits ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk.

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu mazāku par 500 šūnas/mm³ ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā,

docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m² līdz 75 mg/m² un/vai no 75 līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

Attiecībā uz pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC shēmu), jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G–KSF. Pacientēm ar febrilu neitropēniju un/vai neitropēnisku infekciju visos nākamajos ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 60 mg/m² (skatīt apakšpunktu 4.4. un 4.8.). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m².

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri terapijas sākumā saņēmuši 75 mg/m² docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnām/mm³, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju, kā arī pacientiem ar smagām nehematoloģiskām toksicitātes izpausmēm nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Cisplatīna devas korekcijas iespējas skatīt atbilstošā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

- kapecitabīna devas modifikācijas skatīt attiecīgajā kapecitabīna zāļu aprakstā;
- pacientiem, kuriem pirmo reizi attīstās 2. pakāpes toksicitātes izpausmes, kas saglabājas līdz nākamajam docetaksela/kapecitabīna terapijas kursam, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei un pēc tam ievada 100% devu;
- pacientiem, kuriem jebkurā terapijas cikla laikā 2. pakāpes toksicitāte attīstās otrreiz vai pirmo reizi novēro 3. pakāpes toksicitāti, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei un pēc tam atsāk terapiju ar docetakselu 55 mg/m²;
- jebkuru turpmāku toksicitātes vai jebkuras 4. pakāpes toksicitātes izpausmes gadījumā docetaksela lietošana ir jāpārtrauc.

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G–KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāsamazina no 60 līdz 45 mg/m². 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits – līdz > 100 000 šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu (5–FU), ir šādas:

Toksicitāte	Devas korekcija
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: maziniet 5–FU devu par 20%. Otrā reize: tad maziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: maziniet docetaksela un 5–FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.
3. pakāpes stomatīts/mukozīts	Pirmā reize: maziniet 5–FU devu par 20%. Otrā reize: pārtrauciet tikai 5–FU lietošanu (visos turpmākajos ciklos). Trešā reize: maziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes stomatīts/mukozīts	Pirmā reize: pārtrauciet tikai 5–FU lietošanu (visos turpmākajos ciklos). Otrā reize: maziniet docetaksela devu par 20%.

Par cisplatīna un 5–fluoruracila devas korekcijām skatīt atbilstošos zāļu aprakstus.

Pivotālā SCCHN pētījumā pacientiem, kuriem radās komplikēta neitropēnija (tostarp ilgstoša neitropēnija, febrila neitropēnija vai infekcija), tika ieteikts lietots G–KSF, lai nodrošinātu profilaktisku aizsardzību (piemēram, 6. – 15. dienā) visos turpmākajos ciklos.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

Ievērojot docetaksela farmakokinētikas datus, kas iegūti, izmantojot monoterapijā 100 mg/m² devas, pacientiem, kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un sārmainās fosfatāzes koncentrācija vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² (skatīt apakšpunktu 4.4. un 5.2.). Tiem pacientiem, kuriem bilirubīns pārsniedz normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija serumā pārsniedz normas augstāko robežu vairāk nekā 3,5 reizes, kā arī sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augstāko robežu vairāk nekā 6 reizes, devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

Pediātriskā populācija

Docetaksela lietošanas drošums un efektivitāte 1 mēnesi līdz 18 gadus veciem bērniem, ārstējot nazofaringeālu karcinomu, vēl nav noteikta.

Izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu, docetaksels nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā tādu indikāciju kā krūts dziedzera vēzis, nesīkšūnu plaušu vēzis, priekšdziedzera vēzis, kuņģa karcinoma un galvas un kakla vēzis gadījumā.

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, nav speciālu norādījumu par lietošanu gados vecākiem pacientiem.

Izmantojot kombināciju ar kapecitabīnu, pacientiem vecumā no 60 gadiem, kapecitabīna sākotnējo devu ieteicams samazināt līdz 75% no parastās (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnas/mm³.

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.).

Ja kombinācijā ar docetakselu lieto citas zāles, arī to kontrindikācijas ir spēkā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstējot krūts dziedzera un nesīkšūnu plaušu vēzi, ja nav kontrindikāciju, dienu pirms docetaksela ievadīšanas var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem 3 dienas pa 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg 2 reizes dienā). Tas var samazināt šķidrums aiztures gadījumu biežumu un smaguma pakāpi, kā arī paaugstinātas jutības reakciju smagumu. Priekšdziedzera vēža gadījumā premedikācija ir perorāla deksametazona 8 mg deva 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Viszemākais neitrofilo leukocītu līmenis radās vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tas var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo leukocītu skaits atkal ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Ja docetaksela terapijas laikā novēro smagu neitropēniju (mazāk kā 500 šūnas/mm³ septiņas dienas vai ilgāk), nākamajos terapijas ciklos ieteicams samazināt preparāta devu vai izmantot attiecīgus simptomātiskus pasākumus atbilstoši ieteikumiem (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (TCF), febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija attīstījās retāk, ja pacienti profilaktiski saņēma G–KSF. Ar TCF ārstētiem pacientiem komplikētas neitropēnijas (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija un neitropēniska infekcija) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G–KSF. Pacienti, kas saņem TCF, rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.8.).

Ar docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda kombināciju (TAC) ārstētiem pacientiem febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija tika novērota retāk, ja viņi bija saņēmuši primāru profilaksi ar G–KSF. Lai pacientēm, kuras krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem adjuvantu terapiju ar TAC, mazinātu komplikētas neitropēnijas (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas) risku, jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G–KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jākontrolē (skatīt apakšpunktus 4.2. un 4.8.).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām. Īpaši tas nepieciešams pirmās un otrās infūzijas laikā. Pēc docetaksela infūzijas sākuma paaugstinātas jutības reakcijas var parādīties dažu minūšu laikā, tādēļ jābūt iespējai ārstēt hipotensiju un bronhospazmas. Gadījumā, ja paaugstinātas jutības reakcijas ir vieglas, kā apsārtums vai lokālas ādas reakcijas, pārtraukt terapiju nav nepieciešams. Tomēr, ja reakcijas ir smagas, kā smaga hipotensija, bronhospazmas vai ģeneralizēti izsitumi/apsārtums, docetaksela terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kuriem attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst.

Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Aprakstīti arī smagi simptomi, piemēram, izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Šķidrums aizture

Pacienti ar smagu šķidrums aizturi, piemēram, izsvīdumu pleirā, izsvīdumu perikardā vai ascītu, rūpīgi jānovēro.

Elpošanas traucējumi

Ziņots par akūtu respiratorā distresa sindromu, intersticiālu pneimoniju/pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, plaušu fibrozi un elpošanas mazspēju, kas var būt saistīti ar letālu iznākumu. Ziņots par starojuma izraisītu pneimonītu pacientiem, kuriem vienlaikus veic staru terapiju.

Ja rodas jauni plaušu simptomi vai esošo paasinājums, pacientus stingri jāuzrauga, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Kamēr noskaidro diagnozi, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri monoterapijā saņēma 100 mg/m² docetaksela un kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) koncentrācija serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un vienlaicīgi sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, smagu nevēlamu blakusparādību, tādu kā sepse, kuņģa–zarnu trakta asiņošana, kas var būt ar letālu iznākumu, febrila neitropēnija, infekcijas, trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m². Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Pacientiem, kuriem serumā bilirubīna koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 3,5 reizes un sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 6 reizes, docetaksela devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no pivotāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav pietiekamu datu par docetaksela lietošanu pacientiem ar izteikti traucētu nieru darbību.

Nervu sistēma

Attīstoties smagām perifērām neirotoksiskas dabas parādībām, nepieciešams samazināt preparāta devu (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Toksiska ietekme uz sirdi

Sirds mazspēja novērota pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, īpaši pēc antraciklīnu (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošas ķīmijterapijas. Tā var būt vidēji smaga vai smaga un ir bijusi saistīta ar nāves gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Ja pacienti ir kandidāti ārstēšanai ar docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, viņiem jāveic sirds pamatfunkciju novērtēšana. Sirds darbība jākontrolē arī turpmākā ārstēšanas laikā (piemēram, reizi trijos mēnešos), lai palīdzētu atklāt pacientus, kuriem var attīstīties sirds darbības traucējumi. Sīkāku informāciju skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Acu bojājumi

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar docetakselu, radās cistoīda makulāra tūska (CMT). Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilnīga oftalmoloģiska pārbaude. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar docetakselu jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi norādījumi

Gan vīriešiem, gan sievietēm terapijas laikā un vīriešiem ne mazāk kā 6 mēnešus pēc tās beigām jālieto kontracepcijas līdzekļi (skatīt apakšpunktu 4.6.).

Jāizvairās no vienlaicīgas docetaksela lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu un vorikonazolu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzera vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

Pacientēm, kurām rodas complicēta neitropēnija (ilgstoša neitropēnija, febrila neitropēnija vai infekcija), jāapsver G–KSF lietošana un devas samazināšana (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Kuņģa–zarnu trakta reakcijas

Tādi simptomi kā sāpes un jutīgums vēderā, drudzis, caureja ar neitropēniju vai bez tās var būt agrīnas nozīmīgas kuņģa–zarnu trakta toksicitātes izpausmes un tās nekavējoties jāizvērtē un jāārstē.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā un novērošanas periodā neattīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi. Ir novērots, ka pacientēm ar krūts vēzi ar metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt apakšpunktu 4.8. un 5.1.).

Leikoze

Ar docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC) ārstētiem pacientiem vēlīnas mielodisplāzijas un mieloleikozes riska dēļ nepieciešama hematoloģiska novērošana.

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

Tā kā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (DFS) un kopējo dzīvildzi (OS), kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Gados vecāki pacienti

Dati par docetaksela lietošanu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu par 70 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežoti.

Priekšdziedzera vēža pētījumā no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija vecumā no 65 gadiem vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, pacientiem, kuri attiecīgo izmaiņu nagos gadījumu skaits bija lielāks nekā 10% pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Gadījumu skaits saistībā ar drudzi, caureju, anoreksiju un perifēru tūsku $\geq 10\%$ vai vairāk pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem, salīdzinājumā ar jaunākiem par 65 gadiem.

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacienta III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu, 74 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 4 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Smagu nevēlamu blakusparādību rašanās biežums bija lielāks gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija, rašanās biežums (visām smaguma pakāpēm) bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Gados vecāki pacienti, kas tiek ārstēti ar TCF, rūpīgi jānovēro.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 50 tilp.% etilspirta (alkohola), proti, līdz 0,395 g vienā flakonā, kas ir ekvivalents 10 ml alus vai 4 ml vīna vienā flakonā.

Kaitīgs alkoholiķiem.

Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju

Alkohola daudzums šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību.

Alkohola daudzums šajās zālēs var traucēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi *in vitro* liecina, ka docetaksela metabolismu sakarā ar iespējamu konkurējošu enzīmu inhibīciju var ietekmēt vienlaicīgi lietotas vielas, kas inducē, inhibē vai kuru metabolisma procesos iesaistīts citohroms P450–3A. Šādas vielas ir ciklosporīni, ketokonazols un eritromicīns. Rezultātā, sakarā ar nozīmīgas mijiedarbības iespēju, vienlaicīgi ārstējot pacientu ar iepriekš minētajām zālēm, jāievēro piesardzība.

Lietojot kombinācijā ar CYP3A4 inhibitoriem, var palielināties docetaksela blakusparādību risks pavājināta metabolisma dēļ. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola, itrakonazola, klaritromicīna, indinavīra, nefazodona, nelfinavīra, ritonavīra, sakvinavīra, telitromicīna un vorikonazola) vienlaicīgas lietošanas, nepieciešama stingra klīniska uzraudzība, un ārstēšanas laikā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru var būt lietderīga docetaksela devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Farmakokinētikas pētījumā ar septiņiem pacientiem docetaksela lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu rada nozīmīgu docetaksela klīrensa samazināšanos par 49%.

Docetaksela farmakokinētika prednizona klātbūtnē tika pētīta pacientiem ar metastatisku priekšdziedzera vēzi. Docetakselu metabolizē CYP3A4, bet prednizons, kā zināms, stimulē CYP3A4. Tika novērots statistiski nenozīmīgs prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku.

Docetaksels lielā mērā saistās ar olbaltumvielām (> 95%). Lai gan *in vivo* iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotām zālēm nav formāli pētīta, *in vitro* mijiedarbība ar zālēm, kas stipri saistās ar olbaltumvielām, piemēram, eritromicīnu, difenhidramīnu, propranololu, propafenonu, fenitoīnu, salicilātu, sulfametoksazolu un nātrija valproātu, neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Bez tam deksametazons neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmēja digitoksīna saistīšanos.

Docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda vienlaicīga lietošana neietekmēja to farmakokinētiku. Ierobežoti dati no viena nekontrolēta pētījuma liecināja par docetaksela un karboplatīna mijiedarbību. Kombinējot ar docetakselu, karboplatīna klīrenss bija par apmēram 50% lielāks par iepriekš karboplatīna monoterapijas gadījumā novēroto.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par docetaksela lietošanu grūtniecēm nav. Docetaksels ir embriotoksisks un fetotoksisks trušiem un žurkām, tas samazina žurku fertilitāti. Līdzīgi kā citu citotoksisku zāļu gadījumā, nozīmējot docetakselu grūtniecēm, tas var kaitēt auglim. Tādēļ docetakselu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kas saņem docetakselu, jāiesaka izvairīties no grūtniecības un, ja tas noticis, nekavējoties informēt ārstējošo ārstu.

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, bet, vai tas izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tādējādi, sakarā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām zīdainim, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Fertilitāte

Neklīniskos pētījumos docetakselam bijusi genotoksiska ietekme un tas var ietekmēt vīriešu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Tādēļ vīriešiem, ko ārstē ar docetakselu, ieteicams neradīt bērnu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās un pirms ārstēšanas konsultēties par spermās konservēšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

Nevēlamās blakusparādības, kas iespējami vai varbūtēji ir saistītas ar docetaksela lietošanu, ir novērotas:

- 1312 un 121 pacientam, kas saņēma attiecīgi 100 mg/m² un 75 mg/m² docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski svarīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);
- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski svarīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientam ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais Vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4), COSTART un MedDRA terminoloģiju.

Parādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; vidējais dienu skaits līdz zemākajam neitrofilo leukocītu līmenim bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnām/mm³) vidējais ilgums bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem.

Lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu norādītas blakusparādības (visas pakāpes), par kurām ziņots vairāk nekā 10% gadījumu. Trastuzumaba kombinācijas grupā, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta nozīmīgu nevēlamu blakusparādību (40%, salīdzinot ar 31%) un 4. pakāpes nevēlamu blakusparādību (34%, salīdzinot ar 23%) sastopamība.

Lietošanai kombinācijā ar kapecitabīnu norādītas biežāk novērotās ar ārstēšanu saistītas blakusparādības (5% vai vairāk), par kurām ziņots 3. fāzes pētījumā krūts dziedzeru vēža slimniecēm, kurām bijusi neveiksmīga ārstēšana ar antraciklīnu (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti sākas dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākuma, un to smaguma pakāpe parasti ir viegla vai vidēja. Visbiežāk aprakstītie simptomi ir pietūkums, izsitumi ar niezi vai bez tās, spiedoša sajūta krūšu kurvī, sāpes mugurā, elpas trūkums, drudzis vai drebuļi. Smagas reakcijas, kam raksturīga hipotensija un/vai bronhu spazmas vai vispārēji izsitumi/apsārtums (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, preparāta devu nepieciešams samazināt (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.). Vieglu vai vidēji smagu neirosensoru simptomu izpausmes raksturojas ar parestēziju, dizestēziju vai sāpēm, tostarp dedzinošu sajūtu. Neimotorās izpausmes galvenokārt raksturojas ar vājumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojamas ar izsitumiem, tostarp lokalizētiem izsitumiem, galvenokārt uz pēdām un plaukstām (tostarp smags plaukstu un pēdu sindroms), bet arī uz rokām, sejas un krūtim. Izsitumi bieži saistīti ar niezi. Izsitumi parasti radās nedēļu pēc docetaksela infūzijas. Retāk aprakstīti arī smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.). Smagas nagu slimības raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reakcijas infūzijas vietā parasti ir vieglas un izpaužas kā hiperpigmentācija, iekaisums, ādas apsārtums vai sausums, kā arī flebīts, ekstravazācija vai vēnas pietūkums.

Šķidrums aizture ietver šādus gadījumus: perifēra tūska un, retāk, izsvīdums pleirā, izsvīdums perikardā, ascīts un ķermeņa masas palielināšanās. Perifēra tūska parasti sākas apakšējās ekstremitātēs un var kļūt vispārēja ar ķermeņa masas palielināšanos par 3 kg vai vairāk. Šķidrums aiztures gadījumu biežums un smaguma pakāpe kumulē (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 100 mg/m² monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība(G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3:4,1%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 4%); Garšas sajūtas izmaiņas(smagas 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; Hipertensija; Hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags 0,2%); Sāpes vēderā (smagas 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); Nagu bojājumi (smagi 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%); Astēnija (smaga: 11,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā; Nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (< 5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (< 4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (< 3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (< 2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 100 mg/m² monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Reti: asiņošanas gadījumi, kas saistīti ar 3./4. pakāpes trombocitopēniju.

Nervu sistēmas traucējumi

Dati par parādību atgriezeniskumu pieejami par 35,3% pacientu, kuriem neirotoksiskas dabas simptomi attīstījās pēc terapijas ar docetakselu 100 mg/m² monoterapijā. Parādības spontāni izzuda 3 mēnešu laikā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti: pētījuma beigās viens neatgriezeniskas alopēcijas gadījums. 73% ādas reakciju bija atgriezeniskas 21 dienas laikā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vidējā kumulatīvā deva līdz terapijas beigām pārsniedza 1000 mg/m² un vidējais laiks līdz šķidrums aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidrums aizture pacientiem (vidējā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (vidējā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² monoterapijā nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); Anēmija (G3/4: 10,8%); Trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 0,8%)	Nagu bojājumi (smagi: 0,8%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 12,4%); Šķidruma aizture (smaga: 0,8%); Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); Stomatīts (G3/4: 7,8%); Caureja (G3/4: 6,2%) Vemšana (G3/4: 5%); Aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,4%); Ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); Šķidruma aizture (smaga: 1,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); Vemšana (G3/4: 7,6%); Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,7%); Ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidruma aizture: (smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatfosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 100 mg/m² kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Febrila neitropēnija (tostarp ar drudzi un antibiotiku lietošanu saistāma neitropēnija) vai neitropēniska sepse	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Parestēzija, galvassāpes, garšas sajūtas izmaiņas, samazināta jutība	
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana, konjunktivīts	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfātiskā tūska	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana, sāpes rīklē un balsenē, nazofaringīts, aizdusa, klepus, iesnas	
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums, stomatīts, dispepsija, sāpes vēderā	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija, eritēma, izsitumi, nagu bojājumi	
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, sāpes mugurā	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, perifēra tūska, paaugstināta temperatūra, nogurums, gļotādas iekaisums, sāpes, gripai līdzīga saslimšana, sāpes krūtīs, drebuļi	Letarģija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 100 mg/m² kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

Sirds funkcijas traucējumi

Par simptomātisku sirds mazspēju ziņots 2,2% pacientu, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, salīdzinot ar 0% pacientu, kuriem lietoja tikai docetakselu. Docetaksela un trastuzumaba kombinācijas grupā 64% pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīna preparātu adjuvantas terapijas veidā, salīdzinot ar 55% docetaksela monoterapijas grupā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija, salīdzinot ar 22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot 100 mg/m², izraisa neitropēniju 97% pacientu, 76% pacientu 4. pakāpes neitropēniju, vērtējot pēc asins analīzes maksimālo izmaiņu brīdī. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Herceptin un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neitropēnijas/neitropēniskas sepses sastopamība (23%, salīdzinot ar 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: <1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); Anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4 : < 1%); Parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopēcija (G3/4: 6%); Nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; Eritematozi izsitumi (G3/4< 1%); Nagu krāsas izmaiņas; Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letarģija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); Aizdusa (G3/4: 0,6%); Klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); Caureja (G3/4: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidrums aizture (smaga 0,6%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ķībonis (G3/4: 0%); Neirotoksicitāte (G3/4: 0%); Somnolence (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiskā tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša: <3%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4: 0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

Nervu sistēmas traucējumi

Krūts vēža ar metastāzēm limfmezglos pētījumā (TAX316) tika konstatēts, ka 10 no 84 pacientēm, kurām ķīmijterapijas kurss beigās bija perifēra sensora neiropātija, tā turpinājās arī novērošanas periodā.

Sirds funkcijas traucējumi

TAX316 pētījumā 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā bija sastrēguma sirds mazspēja. Abās grupās visām pacientēm (izņemot vienu) SSM tika diagnosticēta vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanas perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas pacientes TAC grupā un četras pacientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Viena paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā un 645 no 736 pacientēm FAC grupā.

Novērošanas perioda beigās (faktiskais vidējais novērošanas ilgums 96 mēneši) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (4,2%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā tika ziņots, ka 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā alopēcija turpinājās novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši). Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Pētījuma TAX316 novērošanas periodā nepārejošu amenoreju novēroja 121 pacientei no 202 pacientēm ar amenoreju pēc ķīmijterapijas.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja bija novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) un turpinājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījumā TAX316 tika novērots, ka perifēra tūska turpinājās 19 no 119 TAC grupas pacientēm ar perifēru tūsku un 4 no 23 FAC grupas pacientēm ar perifēru tūsku.

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka limfātiska tūska, kas pēc ķīmijterapijas beigām TAC grupā radās piecām pacientēm, četrām pacientēm turpinājās, bet FAC grupā radās divām pacientēm, bet vienai turpinājās, un neizzuda novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši). Astēnija radās novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) un turpinājās 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 4 no 744 TAC grupas pacientēm un vienai no 736 FAC grupas pacientēm. Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm.

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 pacientēm TAC grupā. FAC grupā pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Turpmāk tabulā redzams, ka pēc tam, kad pētījuma GEICAM laikā TAC grupā primārā profilakse ar G–KSF kļuva obligāta, starp to saņēmušajām pacientēm samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas ar TAC ārstētajām pacientēm, kuras ir vai nav saņēmušas primāru profilaksi ar G–KSF (GEICAM 9805)

	Bez primāras profilakses ar G–KSF (n = 111) n (%)	Pēc primāras profilakses ar G–KSF (n = 421) n (%)
Neitropēnija (4. pakāpe)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrila neitropēnija	28 (25,2)	23 (5,5)
Neitropēniskas infekcijas	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniskas infekcijas (3. – 4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; Infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); Neitropēnija (G4: 83,2%); Trombocitopēnija (G4: 8,8%); Febrila neitropēnija	
Īmūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa–zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%);	Niezoši izsitumi (G3/4: 0,7%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,7%); Ādas lobīšanās (G3/4: 0%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 19,0%); Drudzis (G3/4: 2,3%); Šķidrums aizture (smaga/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija radās attiecīgi 17,2% un 13,5% pacientu, neatkarīgi no G–KSF lietošanas. G–KSF tika lietots sekundārai profilaksei 19,3% pacientu (10,7% no cikliem). Febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija radās attiecīgi 12,1% un 3,4% pacientu, ja pacienti profilaktiski saņēma G–KSF, un 15,6% un 12,9% pacientu bez profilaktiskas G–KSF lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu galvas un kakla vēža gadījumā

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 76,3%); Anēmija (G3/4: 9,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 5,2%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; Konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4: 1,7%)	Aritmija (G3/4: 0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/ rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa–zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4: 0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%) Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%) Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidruma aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

Pēcreģistrācijas pieredze

Labdabīgi, laundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem un/vai staru terapiju ziņots par akūtu mieloleikozi un mielodisplastisku sindromu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ir aprakstīts kaulu smadzeņu darbības nomākums un citas hematoloģiskas dabas nevēlamas blakusparādības. Ziņots par diseminētu intravazālu koagulopātiju (DIK), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ziņots par dažiem anafilaktiska šoka gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu.

Nervu sistēmas traucējumi

Retos gadījumos novēroti ar docetaksela ievadīšanu saistīti krampji vai pārejošs samaņas zudums. Šīs reakcijas dažkārt novēro preparāta ievadīšanas laikā.

Acu bojājumi

Ļoti reti ir aprakstīti pārejoši redzes traucējumi (fotopsijas, mirgošana, skotomas), kas parasti radās preparāta infūzijas laikā un bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tie bija atgriezeniski un pārgāja pēc infūzijas pārtraukšanas. Ļoti reti ir aprakstīta acu asarošana ar vai bez konjunktivīta asaru kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārlicka asarošana. Ziņots par cistoīdas makulāras tūskas (CMT) gadījumiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem.

Ausu un labirinta bojājumi

Retos gadījumos ziņots par ototoksicitāti, dzirdes traucējumiem un/vai dzirdes zudumu.

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti ir aprakstīti akūta respiratorā distresa sindroma, intersticiālas pneimonijas/pneimonīta, intersticiālas plaušu slimības, plaušu fibrozes un elpošanas mazspējas (dažreiz ar letālu iznākumu) gadījumi. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem staru terapiju, retos gadījumos ziņots par staru terapijas izraisītu pneimonītu.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu rezultātā, kuņģa – zarnu trakta perforācija, išēmisks kolīts, kolīts un neitropēnisks enterokolīts. Reti aprakstīts ileuss un zarnu nosprostojums.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti ir aprakstīts hepatīts, dažreiz letāls, galvenokārt pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti retos gadījumos aprakstīta ādas sarkanā vilkēde un bullozi izsitumi, kā erythema multiformae, Stīvensa–Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze, kas saistīta ar docetaksela lietošanu. Dažos gadījumos ar šādu parādību attīstību var būt saistīti citi blakusapstākļi. Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriskā limfātiskā tūska. Ziņots par paliekošas alopēcijas gadījumiem.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ziņots par nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju. Apmēram 20% šo gadījumu nebija akūtas nieru mazspējas riska faktoru, piemēram, vienlaicīgi netika lietotas nefrotoksiskas zāles un nebija kuņģazarnu trakta traucējumu.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Šķidrums aizture nav bijusi saistīta ar akūtu oligūriju vai hipotensijas gadījumiem. Retos gadījumos novērota dehidratācija un plaušu tūska.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā dzīvībai svarīgās funkcijas. Pārdozēšanas gadījumā var sagaidīt nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos. Primārās gaidāmās pārdozēšanas izraisītās komplikācijas varētu izpausties kā kaulu smadzeņu darbības nomākums, perifēras neirotoksicitātes izpausmes un gļotādu iekaisums. Konstatējot pārdozēšanu, pacientam iespējami drīz jāsaņem G–KSF terapija. Var veikt citus atbilstošus simptomātiskus pasākumus, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

Darbības mehānisms

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis, kas veicina tubulīna apvienošanās stabilos mikrokanālos un inhibē to šķelšanos, kā rezultātā izteikti samazinās brīvā tubulīna daudzums. Docetaksela saistība ar mikrokanāliem protošķiedru daudzumu neietekmē.

In vitro docetaksels pārtrauc mikrotubulu tīklu šūnās, kas ir būtiski šūnu vitālajām mitotiskajām un starpfāzes funkcijām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās analīzēs konstatēts, ka docetaksels *in vitro* ir citotoksisks pret dažādām peļu un cilvēka audzēju šūnu līnijām, kā arī nupat izoperētām cilvēka audzēja šūnām. Docetaksels sasniedz augstu koncentrāciju šūnās un ilgi uzturas tajās. Turklāt, docetaksels ir aktīvs pret dažām (bet ne visām) šūnu līnijām, ko iespējams noteikt ar p–glikoproteīnu, kas kodēts ar multizāļu rezistentu gēnu. *In vivo* docetaksela iedarbība nav atkarīga no ievadīšanas grafika un tam ir plaša spektra pretaudzēju aktivitāte pret eksperimentāliem progresējošiem peļu un cilvēka audzēju transplantātiem.

Klīniskie efektivitāte un drošums

Krūts dziedzera vēzis

Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija

Pacientes ar operējamu krūts dziedzera vēzi ar metastāzēm limfmezglos (TAX 316)

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzera vēzi un KPS \geq 80% 18 – 70 gadu vecumā. Pēc stratifikācijas atbilstoši pozitīvo limfmezglu skaitam (1 – 3, 4+), 1491 pacienti randomizēja docetaksela 75 mg/m² lietošanai 1 stundu pēc 50 mg/m² doksorubicīna un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšanas (TAC grupa) vai 50 mg/m² doksorubicīna ievadīšanai, kam seko 500 mg/m² fluoruracila un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšana (FAC grupa). Abas shēmas lietoja ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgās infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G–KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kurām radās komplikēta neitropēnija (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai infekcija). TAC grupas pacientes saņēma antibakteriālu terapiju profilaksei, lietojot 500 mg ciprofloksacīna iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu preparātu. Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar pozitīviem estrogēnu un/vai progesterona receptoriem saņēma 20 mg tamoksifēna dienā līdz 5 gadiem ilgi. Adjuvantu staru terapiju nozīmēja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacienšu, kas saņēma TAC, un 72% pacienšu, kas saņēma FAC.

Tika veiktas divas starpanalīzes un viena galīgā analīze. Pirmā starpanalīze bija plānota trīs gadus pēc datuma, kad pētījumā tika iekļauta puse dalībnieku. Otro starpanalīzi veica pēc tam, kad kopumā tika reģistrēti 400 dzīvildzes bez slimības pazīmēm gadījumi, kas atbilst vidējam novērošanas periodam 55 mēneši. Galīgo analīzi veica pēc tam, visas pacientes bija ieradušās savā 10. gada novērošanas vizītē (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas saistīts notikums vai ja viņu novērošana agrāk nebija pārtraukta). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības pazīmēm (DFS), bet sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS).

Galīgo analīzi veica pēc vidēji 96 mēnešus ilga faktiskā novērošanas perioda. Konstatēja nozīmīgi ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC, samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi

39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t. i., par 6% samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, salīdzinājumā ar FAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās kopējā dzīvildze (attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69%), t. i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ($p = 0,002$). Tā kā ieguvums, kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm un kopējo dzīvildzi nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

Kopumā pētījuma rezultāti liecina par pozitīvu ieguvuma/riska attiecību TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu.

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupas analizēja atbilstoši prospektīvi noteiktiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem:

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības pazīmēm				Kopējā dzīvildze	
		Riska attiecība *	95% TI	p =	Riska attiecība *	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits							
Kopā	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

*riska attiecība mazāka par 1 liecina, ka TAC ir saistīts ar ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm un ilgāku kopējo dzīvildzi, salīdzinot ar FAC.

Pacientes ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (GEICAM 9805)

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedera vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar *St. Gallen* 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2.–3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m² lielu docetaksela devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m² lielas doksorubicīna un 500 mg/m² lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m² lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m² liela fluoruracila un 500 mg/m² liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. Docetaksels tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G–KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G–KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt apakšpunktu 4.8.). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

Tika veikta viena primārā analīze un viena atjaunotā analīze. Primārā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija novērotas ilgāk par 5 gadiem (vidējais novērošanas laiks 77 mēneši). Atjaunotā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija piedalījušās 10 gadu (vidējais novērošanas laiks 10 gadi un 5 mēneši) novērošanas vizītē (ja vien nebija dzīvildze bez slimības progresēšanas vai novērošana iepriekš netika pārtraukta). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS) bija primārais mērķa kritērijs un kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) bija sekundārais mērķa kritērijs.

Vidējā novērošanas laikā - 77 mēnešos - tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riska attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93),

p = 0,01). Vidējā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (risika attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Vidējā novērošanas laikā – 77 mēnešos - TAC grupā bija lielāka kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (risika attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), p = 0,29). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās. Vidējā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (risika attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)). Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

Pozitīva ieguvuma un risika attiecība TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu, palika nemainīga.

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas primārā analīzē (vidējais novērošanas laiks 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm, pētot krūts dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezglos
(Ārstētās grupas analīzes rezultāti)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Risika attiecība*	95 % TI
Kopā	539	0,68	0,49 –0,93
1. vecuma grupa			
< 50 gadi	260	0,67	0,43 –1,05
≥50 gadi	279	0,67	0,43 –1,05
2. vecuma grupa			
< 35 gadiem	42	0,31	0,11 –0,89
≥35 gadiem	497	0,73	0,52 –1,01
Hormonreceptoru statuss			
Negatīvs	195	0,7	0,45 –1,1
Pozitīvs	344	0,62	0,4 –0,97
Audzēja lielums			
≤2 cm	285	0,69	0,43 –1,1
>2 cm	254	0,68	0,45 –1,04
Histoloģiskā pakāpe			
1. pakāpe (tostarp arī nevērtētās pakāpes)	64	0,79	0,24 –2,6
2. pakāpe	216	0,77	0,46 –1,3
3. pakāpe	259	0,59	0,39 –0,9
Menopauzes statuss			
Pirms menopauzes	285	0,64	0,40 –1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47 –1,12

*risika attiecība (TAC/FAC), kas mazāka par 1, norāda, ka TAC lietošana ir saistīta ar lielāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm nekā FAC lietošana.

Tika veikta pētnieciska apakšgrupu analīze par dzīvildzi bez slimības pazīmēm pacientēm (ITT populācijā), kuras atbilda 2009. g. *St. Gallen* ķīmijterapijas kritērijiem. Turpmāk parādīti rezultāti

	TAC	FAC	Riska attiecība (TAC/FAC)	
Apakšgrupas	(n=539)	(n=521)	(95% TI)	p vērtība
Atbilst relatīvajām ķīmijterapijas indikācijām ^a				
Nē	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Jā	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

^a ER/PR negatīvs vai 3. pakāpes vai audzēja lielums > 5 cm

Aprēķinot riska attiecību, tika izmantots Koksas proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

Docetaksels monoterapijā

Ir veikti divi randomizēti III fāzes salīdzinoši docetaksela pētījumi, kas ietvēra 326 un 392 pacientes ar krūts dziedera vēzi, kas bija neveiksmīgi ārstētas attiecīgi ar alkilējošajiem un antraciklīna grupas preparātiem. Pacientes ar trīs nedēļu intervālu saņēma ieteikto preparāta devu – 100 mg/m².

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, p = 0,38) vai laiku līdz progresēšanai (27 nedēļas docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, p = 0,54),

docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (52%, salīdzinot ar 37%, p = 0,01) un saīsina laika periodu līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas, salīdzinot ar 23 nedēļām, p = 0,007). Trim pacientēm (2%), kas saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidrumsa aizturi, kamēr 15 pacientēm (9%), kas saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoksicitāti (trīs nāvējošas sirds mazspējas gadījumi).

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar antraciklīna grupas preparātiem, docetakselu salīdzināja ar mitomicīna C un vinblastīna kombināciju (12 mg/m² ik pēc 6 nedēļām un 6 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (33%, salīdzinot ar 12%, p < 0,0001), pagarina laika periodu līdz progresēšanai (19 nedēļas, salīdzinot ar 11 nedēļām, p = 0,0004) un palielina kopējo dzīvildzi (11 mēneši, salīdzinot ar 9 mēnešiem, p = 0,01).

Šo divu III fāzes pētījumu laikā novērotais docetaksela drošuma profils atbilst II fāzes pētījumu laikā novērotajam drošuma profilam (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m³ 1 stundu ilgās infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m² 3 stundu ilgās infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām. Neietekmējot primāro mērķa kritēriju – kopējo atbildes reakciju (32%, salīdzinot ar 25%, p = 0,10), docetaksels palielināja vidējo laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; p < 0,01) un vidējo dzīvildzi (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; p = 0,03).

3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts III fāzes pētījums, kas ietvēra 429 pacientes ar metastatisku audzēju, kas iepriekšēju terapiju nebija saņēmušas. Izmantoja doksorubicīnu (50 mg/m²) kopā ar docetakselu (75 mg/m²) (AT kombinācija), ko salīdzināja ar doksorubicīna (60 mg/m²) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (AC kombinācija). Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc trīs nedēļām.

- AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, laiks līdz progresēšanai (TTP) bija ievērojami ilgāks, $p = 0,0138$. Vidējais laiks līdz progresēšanai bija 37,3 nedēļas (95% TI: 33,4 – 42,1) AT kombinācijas gadījumā un 31,9 nedēļas (95% TI: 27,4 – 36,0) – AC kombinācijas gadījumā.
- Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, bija ievērojami augstāks, $p = 0,009$. Kopējā atbildes reakcija AT kombinācijas gadījumā bija 59,3% (95% TI: 52,8 – 65,9), salīdzinot ar AC kombināciju, kad kopējā atbildes reakcija bija 46,5% (95% TI: 39,8 – 53,2).

Šajā pētījumā AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, novēroja biežākus smagas neitropēnijas (90%, salīdzinot ar 68,6%), febrilas neitropēnijas (33,3%, salīdzinot ar 10%), infekciju (8%, salīdzinot ar 2,4%), caurejas (7,5%, salīdzinot ar 1,4%), astēnijas (8,5%, salīdzinot ar 2,4%) un sāpju (2,8%, salīdzinot ar 0%) gadījumus. No otras puses, AC kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AT kombināciju, novēroja biežākus smagas anēmijas (15,8%, salīdzinot ar 8,5%) gadījumus un, turklāt, biežākus smagas kardiotoxicitātes gadījumus: sastrēguma sirds mazspēju (3,8%, salīdzinot ar 2,8%), absolūtu KKIF samazināšanos par $\geq 20\%$ (13,1%, salīdzinot ar 6,1%), absolūtu KKIF samazināšanos par $\geq 30\%$ (6,2%, salīdzinot ar 1,1%). Toksicitātes izraisītus nāves gadījumus novēroja 1 pacientei AT kombinācijas gadījumā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC kombinācijas gadījumā (1 – sakarā ar septisku šoku un 3 – sakarā ar sastrēguma sirds mazspēju).

Abos gadījumos dzīves kvalitātes, ko vērtēja pēc EORTC anketas, rādītāji ir salīdzināmi un stabili gan terapijas, gan novērošanas laikā.

Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastatisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastatiskas slimības ķīmijterapiju. 186 pacientes randomizēja docetaksela (100 mg/m²) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju.

Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu ¹ n = 92	Docetaksels ¹ n = 94
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	61% (50–71)	34% (25–45)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēneši) (95% TI)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
Vidējais TTP (mēneši) (95% TI)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	30,5 ² (26,8–ne)	22,1 ² (17,6–28,9)

TTP = laiks līdz progresēšanai; “ne” nozīmē, ka to nevar aprēķināt vai tas vēl nebija sasniegts. ¹Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, pacienti, kuriem nozīmēta ārstēšana)

²Aprēķinātā vidējā dzīvildze

Docetaksels kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientiem randomizēti nozīmēja docetakselu (75 mg/m^2 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m^2 divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). 256 pacientiem randomizēti nozīmēja tikai docetakselu (100 mg/m^2 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ($p = 0,0126$). Vidējā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējā objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ($p = 0,0058$). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ($p < 0,0001$). Vidējais laika posms līdz progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Pacienti, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju kopā ar staru terapiju vai bez tās

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laiks līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m^2 docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%).

Pacientiem, ko ārstēja ar docetakselu (75 mg/m^2), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), nemorfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ($p = 0,06$) vai staru terapijas ($p < 0,01$).

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet vidējais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

Docetaksels kombinācijā ar platīna grupas preparātiem pacientiem, kuri ķīmijterapiju iepriekš nav saņēmuši

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacientiem ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, randomizēti nozīmēja vienu no sekojošiem terapijas režīmiem: docetaksels (T) 75 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m^2 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC $6 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$) līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām; vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m^2 , pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m^2 cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, vidējo laiku līdz slimības progresēšanai un atbildes reakcijas rādītāju divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

	TCis n =408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais mērķa kritērijs): Vidējā dzīvildze (mēneši)	11,3	10,1	Riska attiecība: 1,122 [97,2% TI: 0,937; 1,342]*
1 gada dzīvildze (%)	46	41	Terapijas atšķirība: 5,4% [95% TI: -1,1; 12,0]
2 gadu dzīvildze (%)	21	14	Terapijas atšķirība: 6,2% [95% TI: 0,2; 12,3]
Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

* : koriģēts daudzkārtējiem salīdzinājumiem un pielāgots stratifikācijas faktoriem (slimības stadija un terapijas veikšanas reģions), pamatojoties uz vērtējamo pacientu grupu.

Sekundārie mērķa kritēriji ietver sāpju izmaiņas, kopējo dzīves kvalitātes vērtējumu pēc *EuroQoL -5D*, plaušu vēža simptomu skalas un vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc Karnovska (*Karnofsky performance status*) pārmaiņas. Šo mērķa kritēriju rezultāti apstiprina primāro mērķa kritēriju rezultātus.

Docetaksela/karboplatīna kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar references terapijas shēmu ar VCis, ne līdzvērtīga, ne arī zemāka efektivitāte nav pierādīta.

Priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar hormonrefraktāru metastatisku priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā multicentru III fāzes pētījumā. Kopumā 1006 pacienti ar KPS \geq 60 tika randomizēti šādās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m² katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m² vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas;
- mitoksantrons 12 mg/m² katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

Visās trīs grupās ilgstoši lietoja kombināciju ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā.

Pacientiem, kuri terapijā saņēma docetakselu katru trešo nedēļu, tika pierādīta būtiski garāka kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar pacientiem, kuri terapijā saņēma mitoksantronu. Dzīvildzes pagarināšanās docetaksela iknedēļas grupā nebija statistiski būtiska salīdzinājumā ar mitoksantrona kontroles grupu. Efektivitātes galarezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti sekojošā tabulā:

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	335	334	337
Vidējā dzīvildze (mēneši)	18,9	17,4	16,5
95% TI	(17,0 –21,2)	(15,7 –19,0)	(14,4 –18,6)
Riska attiecība	0,761	0,912	—
95% TI	(0,619 –0,936)	(0,747 –1,113)	—
p vērtība [†] *	0,0094	0,3624	—
Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas rādītājs (%)	45,4	47,9	31,7
95% TI	(39,5 –51,3)	(41,9 –53,9)	(26,4 –37,3)
p vērtība *	0,0005	<0,0001	—
Pacientu skaits	153	154	157
Sāpju atbildes reakcijas rādītājs (%)	34,6	31,2	21,7
95% TI	(27,1 –42,7)	(24,0 –39,1)	(15,5 –28,9)
p vērtība *	0,0107	0,0798	—

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	141	134	137
Audzēja atbildes reakcijas rādītājs (%)	12,1	8,2	6,6
95% TI	(7,2 –18,6)	(4,2 –14,2)	(3,0 –12,1)
p vērtība *	0,1112	0,5853	– –

[†] stratificēts *log rank* tests

*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Ņemot vērā, ka, lietojot docetakselu katru nedēļu, drošuma profils ir labāks nekā lietojot docetakselu ik pēc 3 nedēļām, iespējams, ka noteiktam skaitam pacientu docetaksela lietošana katru nedēļu var būt lietderīga.

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

Kuņģa adenokarcinoma

Tika veikts daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastatisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši metastatiskas slimības ķīmijterapiju. Kopumā 445 pacienti ar KPS > 70 tika ārstēti vai nu ar docetakselu (T) (75 mg/m² 1. dienā) kombinācijā ar cisplatīnu (C) (75 mg/m² 1. dienā) un 5 –fluoruracilu (F) (750 mg/m² dienā 5 dienas ilgi) vai cisplatīnu (100 mg/m² 1. dienā) un 5 –fluoruracilu (1000 mg/m² dienā 5 dienas ilgi). Terapijas cikla ilgums bija 3 nedēļas TCF grupai un 4 nedēļas CF grupai. Vidējais ciklu skaits uz pacientu bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz progresēšanai (TTP). Progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1% un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

Mērķa kritērijs	TCF n = 221	CF n = 224
Vidējais TTP (mēneši) (95% TI)	5,6 (4,86 –5,91)	3,7 (3,45 –4,47)
Riska attiecība (95% TI) * p vērtība	1,473 (1,189 –1,825) 0,0004	
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	9,2 (8,38 –10,58)	8,6 (7,16 –9,46)
2 gadu vērtējums (%)	18,4	8,8
Riska attiecība (95% TI) * p vērtība	1,293 (1,041 –1,606) 0,0201	
Kopējā atbildes reakcija (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p vērtība	0,0106	
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9

*Nestratificēts *log rank* tests

Apakšgrupu (pēc vecuma, dzimuma un rases) analīzes liecināja par labu TCF grupai, salīdzinot ar CF grupu.

Dzīvildzes papildu analīzes, ko veica ar vidējo novērošanas periodu 41,6 mēnešus, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārkumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārkums pār CF.

Kopumā dzīves kvalitātes (QoL) un klīniskā ieguvuma rezultāti liecināja par izteiktāku uzlabošanos TCF grupā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar TCF, bija ilgāks laiks līdz galējas vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās brīdim par 5% atbilstoši QLQ-C30 anketai ($p = 0,0121$) un ilgāks laiks līdz galējas Karnofska funkcionālā stāvokļa (Karnofsky performance status) pasliktināšanās ($p=0,0088$) brīdim, salīdzinot ar CF ārstētiem pacientiem.

Galvas un kakla vēzis

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX 323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējušu SCCHN un stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² un pēc tam cisplatīnu (P) 75 mg/m², un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 750 mg/m² dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par 25%) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m² dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par 25% vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli –reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy – 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66 – 70 Gy), vai paātrinātās/hiperfrakcionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfrakcionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija – pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem – ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez progresēšanas (PFS) – TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā – $p = 0,0042$ (vidējā PFS: attiecīgi 11,4, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem) ar vidējo novērošanas laiku 33,7 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (vidējā OS: attiecīgi 18,6, salīdzinot ar 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos, $p = 0,0128$. Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējušu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5 –FU n = 177	Cis + 5 –FU n = 181
Vidējā dzīvildze bez progresēšanas (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1 –14,0)	8,3 (7,4 –9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI) *p vērtība	0,70 (0,55 –0,89) 0,0042	
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	18,6 (15,7 –24,0)	14,5 (11,6 –18,7)
Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	0,72 (0,56 –0,93) 0,0128	

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5 –FU n = 177	Cis + 5 –FU n = 181
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p vērtība	67,8 (60,4 –74,6)	53,6 (46,0 –61,0)
	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95% TI) ***p vērtība	72,3 (65,1 –78,8)	58,6 (51,0 –65,8)
	0,006	
Vidējais atbildes reakcijas ilgums uz Ķīmijterapiju ± staru terapiju (mēneši) (95% TI) Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	n = 128 15,7 (13,4 –24,6)	n = 106 11,7 (10,2 –17,4)
	0,72 (0,52 –0,99) 0,0457	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 5 –FU

*Cox modelis (korigējot attiecībā uz primāro audzēja lokalizāciju, T un N klīnisko stadiju un PSWHO)

**Log rank tests

*** Chi kvadrāta tests

Dzīves kvalitātes raksturlielumi

TPF ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgi mazāku vispārējā veselības punktu skaita samazinājumu nekā tiem, kurus ārstēja ar PF (p = 0,01, izmantojot EORTC QLQ –C30 skalu).

Klīniskā ieguvuma raksturlielumi

Vispārējā stāvokļa skalas galvas un kakla (PSS–HN) apakšskalas, kas izstrādāta, lai noteiktu runas saprotamību, spēju ēst publiskā vietā un diētas atbilstību normai, rezultāti TPF grupā bija daudz labāki nekā PF grupā.

Vidējais laiks līdz pirmajam vispārējā stāvokļa pasliktināšanās brīdim pēc PVO novērtējuma TPF grupā bija daudz lielāks nekā PF grupā. Sāpju intensitātes punktu skaits ārstēšanas laikā uzlabojās abās grupās, kas liecina par adekvātu pret sāpju terapiju.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)

Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām grupām. Pētījuma populācija ietvēra pacientus ar tehniski nerezecējamu audzēju, pacientus ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un pacientus, kuru terapijas mērķis bija orgāna saglabāšana. Efektivitātes un drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5–fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5–fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT). Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot fracionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka

(log *-rank* tests, $p = 0,0058$), nekā lietojot PF (vidējā OS: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēneši), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riska attiecība (HR) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), vidējais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un vidējās PFS uzlabošanas par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, HR bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; log *rank* tests $p = 0,004$. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis+5 –FU n = 255	Cis+5 –FU n = 246
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0 –NA)	30,1 (20,9 –51,5)
Riska attiecība (95% TI) *p vērtība	0,70 (0,54 –0,90) 0,0058	
Vidējā PFS (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3 –NA)	13,1 (10,6 –20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	0,71 (0,56 –0,90) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p vērtība	71,8 (65,8 –77,2)	64,2 (57,9 –70,2)
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p vērtība	76,5 (70,8 –81,5)	71,5 (65,5 –77,1)
	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + fluoruracils

*nekorrigēts log *rank* tests

**nekorrigēts log *rank* tests, nekorrigēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

*** *Chi* kvadrāta tests, nekorrigēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

NP – nav piemērojams

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā vēža slimniekiem ievadot 20–115 mg/m² devas. Docetaksela farmakokinētikas profils nav atkarīgs no devas lieluma un tam ir trīs daļas. Izvades pusperiods, un fāzēs ir attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1 stunda. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas, kas ievadīta vienu stundu ilgās infūzijas veidā, tika panākta 3,7 g/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·μg/ml. Vidējās kopējās organisma klīrensa un izklijes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējās organisma klīrensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Ar ^{14}C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža slimniekiem. Docetaksels pēc oksidatīviem tā struktūrā ietilpstošās terciārās butilēstera grupas vielmaiņas procesiem, kuros iesaistīts citohroms P450, septiņu dienu laikā no organisma izdalās gan ar urīnu, gan ar fēcēm. Aprēķināts, ka ar urīnu un fēcēm izdalās attiecīgi 6% un 75% ievadītā radioaktīvā izotopa daudzuma. Aptuveni 80% radioaktīvā izotopa, kas izdalīts no fēcēm, ir izvadīts pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais vielmaiņas produkts, trīs neaktīvi vielmaiņas produkti nelielā daudzumā un ļoti mazs daudzums preparāta neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela farmakokinētikas atkarība no pacientu grupām ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzami farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tam, kas bija gaidāms I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

Nelielam skaitam pacientu ($n = 23$), kuriem klīnisko bioķīmisko analīžu rezultāti liecināja par viegliem vai vidēja smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem (ALAT un ASAT pārsniedz normas augšējo robežu 1,5 reizes vai vairāk, pie kam sārmainās fosfatāzes normas augšējā robeža ir pārsniegta 2,5 reizes vai vairāk), kopējais organisma klīrenss samazinās vidēji par 27% (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Šķidrums aizture

Pacientiem ar vieglu vai vidējas smaguma pakāpes šķidrums aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidrums aizturi dati nav pieejami.

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

Izmantojot kombinēto terapiju, docetaksels doksorubicīna klīrensu un doksorubicinola (doksorubicīna vielmaiņas produkta) koncentrāciju plazmā neietekmē. Vienlaikus lietošana docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda farmakokinētiku neietekmēja.

Kapecitabīns

I fāzes pētījumos, kuros vērtēja, kā kapecitabīns ietekmē docetaksela farmakokinētiku un kā docetaksels ietekmē kapecitabīna farmakokinētiku, ne kapecitabīns docetaksela, ne docetaksels 5' -DFUR (nozīmīgākā kapecitabīna vielmaiņas produkta) farmakokinētikas parametrus (C_{\max} un AUC) neietekmēja.

Cisplatīns

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna farmakokinētikas raksturlielumi, to ievadot drīz pēc docetaksela ievadīšanas, ir līdzīgi kā gadījumā, kad ievadīts tikai cisplatīns.

Cisplatīns un 5-fluoruracils

Kombinēta docetaksela, cisplatīna un 5-fluoruracila lietošana 12 pacientiem ar norobežotiem audzējiem neietekmēja atsevišķu zāļu farmakokinētiku.

Prednizons un deksametazons

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīta prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku.

Prednizons

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

In vitro mutagēnas īpašības docetaksels uzrāda mikro kodolu un hromosomu aberācijas testos ar CHO-K1 šūnām, kā arī *in vivo* mikro kodolu testos ar pelēm. Tomēr tas neveicina mutagenitāti Ames testā vai CHO/HGPRT gēnu mutācijas analīzē. Rezultāti atbilst docetaksela farmakoloģiskajai aktivitātei.

Nevēlamā iedarbība uz sēkliniekiem, kas novērota toksicitātes pētījumos ar grauzējiem, liecina, ka docetaksels var negatīvi ietekmēt vīriešu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts
polisorbāts 80
citronskābe (pH regulēšanai).

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
12 mēneši.

Pēc flakona atvēršanas

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja šķīdums netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Pēc pievienošanas infūzijas maisa saturam

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos, un pagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Tiklīdz zāles atbilstoši ieteikumiem ir ievadītas PVH nesaturošā infūzijas maisā, docetaksela infūzijas šķīdums, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C, ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozas infūzijas ievadīšanai).

Turklāt atbilstoši ieteikumiem, PVH nesaturošā infūzijas maisā pagatavotā infūzijas šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas laika gaitā var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot, un tas ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 ml 1. klases caurspīdīgs stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni, alumīnija blīvējumu un noraujamu plastmasas vāciņu, flakons satur 1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Kārbā pa 1 vai 5 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Docetaxel Mylan ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot ar tiem darbības, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdsus.

Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai šķīdums infūzijām nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai šķīdums infūzijām nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

Šķīduma infūzijām pagatavošana

Pacientam nepieciešamās devas iegūšanai var būt nepieciešami vairāki flakoni.

Izmantojot graduētas šļirces ar 21G adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu mg, no atbilstoša daudzuma flakonu ar koncentrātu šķīduma pagatavošanai aseptiski paņem nepieciešamo tilpumu, kas satur 20 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 7 ml docetaksela koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Nepieciešamo koncentrāta tilpumu ievada 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar 5% glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām.

Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

Šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, temperatūrai infūzijas maisā nepārsniedzot 25°C, tas jālieto normālos apgaismojuma apstākļos, ieskaitot arī vienu stundu, kad tiek veikta infūzija pacientam.

Kā visas parenterāli ievadāmas zāles Docetaxel Mylan koncentrāts šķīduma pagatavošanai vai atšķaidītais infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Ja šķīdumā ir nogulsnes, tas jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/748/001 – 1 flakon
EU/1/11/748/002 – 5 flakoni

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: Jan 31, 2012

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg docetaksela (*Docetaxelum*) (bezūdens formā).

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 80 mg docetaksela.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 395 mg bezūdens etilspirta.

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 1,58 g bezūdens etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir gaiši dzeltens vai brūngani dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts dziedzera vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientēm ar:

- operējamu krūts dziedzera vēzi ar metastāzēm limfmezglos;
- operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos.

Adjuvantu terapiju atļauts veikt tikai tām pacientēm ar operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras saskaņā ar starptautiski noteiktajiem standartiem attiecībā uz primāro agrīna krūts dziedzera vēža ārstēšanu ir piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Docetaxel Mylan kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šai slimībai.

Docetaxel Mylan monoterapijā ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastatisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastatiskas slimības ķīmijterapiju.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Docetaxel Mylan ir indicēts pacientiem ar lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšūnu plaušu vēzi pēc neveiksmīgas iepriekš saņemtas ķīmijterapijas.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pacientiem ar nerezecējamu, lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšūnu plaušu vēzi, kuri iepriekš nav saņēmuši šīs slimības ķīmijterapiju.

Priekšdziedzera vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem ar hormonrefraktāru metastatisku priekšdziedzera vēzi.

Kuņģa adenokarcinoma

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastatisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma daļas adenokarcinomu, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastatiskas slimības ārstēšanai.

Galvas un kakla vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts indukcijas terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Docetakselu drīkst ievadīt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt apakšpunktu 6.6.).

Ieteicamā deva

Krūts dziedzera, nesīkšūnu plaušu, kuņģa un galvas un kakla vēža ārstēšanai, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīda lietošanu, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt apakšpunktu 4.4.). Lai mazinātu hematoloģiskas toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G–KSF.

Priekšdziedzera vēža premedikācijas režīms perorālai deksametazona lietošanai ir 8 mg 12 stundas,

3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas, vienlaicīgi lietojot prednizonu vai prednizolonu (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar un bez metastāzēm limfmezglos adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m², ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m² doksorubicīna un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi docetaksela ieteicamā deva monoterapijā ir 100 mg/m². Pirmās izvēles terapijā docetakselu (75 mg/m²) ievada kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m²).

Lietojo kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m² ik pēc 3 nedēļām; trastuzumabu ievada reizi nedēļā. Pivotalajā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba

infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m² ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m² ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi, ir ieteicams devu režīms, kad pēc 75 mg/m² docetaksela ievadīšanas tūlīt ievada 75 mg/m² cisplatīna 30 līdz 60 minūšu laikā. Terapijai pēc neveiksmīgas iepriekšējās ārstēšanas ar platīna grupas preparātiem ieteicamā deva ir 75 mg/m² monoterapijā.

Priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m². Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā lieto ilgstoši (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m², ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m² cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m² 5–fluoruracila dienā, ko ievada 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā 5 dienas ilgi, sākot no cisplatīna infūzijas beigām. Terapija jāatkārto ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un nepieciešamā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G–KSF (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

Galvas un kakla vēzis

Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un jānodrošina atbilstoša hidratācija (pirms cisplatīna lietošanas un pēc tās). Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G–KSF. Visi pacienti TAX 323 un TAX 324 pētījumu docetaksela grupās saņēma profilaktiski antibiotikas.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)
Neoperējama progresējoša galvas un kakla plakanšūnu vēža (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5–fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m² dienā piecas dienas. Šādu shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.
- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Pacientu ar lokāli progresējošu (tehniski nerezecējamu, ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un ar orgāna saglabāšanas mērķi) galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam lietojot cisplatīnu 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas infūzijas veidā un pēc tam nepārtrauktas infūzijas veidā laikā no 1. līdz 4. dienai ievadot 5–fluoruracilu 1000 mg/m² dienā. Šo shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem ķīmijterapija un staru terapija.

Par cisplatīna un 5–fluoruracila devas pielāgošanu lasiet atbilstošos zāļu aprakstos.

Devas korekcija terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo leukocītu skaits ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk.

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu mazāku par 500 šūnas/mm³ ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā,

docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m² līdz 75 mg/m² un/vai no 75 līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

Attiecībā uz pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC shēmu), jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G–KSF. Pacientēm ar febrilu neitropēniju un/vai neitropēnisku infekciju visos nākamajos ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 60 mg/m² (skatīt apakšpunktu 4.4. un 4.8.). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m².

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri terapijas sākumā saņēmuši 75 mg/m² docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnām/mm³, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju, kā arī pacientiem ar smagām nehematoloģiskām toksicitātes izpausmēm nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Cisplatīna devas korekcijas iespējas skatīt atbilstošā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

- kapecitabīna devas modifikācijas skatīt attiecīgajā kapecitabīna zāļu aprakstā;
- pacientiem, kuriem pirmo reizi attīstās 2. pakāpes toksicitātes izpausmes, kas saglabājas līdz nākamajam docetaksela/kapecitabīna terapijas kursam, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei un pēc tam ievada 100% devu;
- pacientiem, kuriem jebkurā terapijas cikla laikā 2. pakāpes toksicitāte attīstās otrreiz vai pirmo reizi novēro 3. pakāpes toksicitāti, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei un pēc tam atsāk terapiju ar docetakselu 55 mg/m²;
- jebkuru turpmāku toksicitātes vai jebkuras 4. pakāpes toksicitātes izpausmes gadījumā docetaksela lietošana ir jāpārtrauc.

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G–KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāsamazina no 60 līdz 45 mg/m². 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits – līdz > 100 000 šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu (5–FU), ir šādas:

Toksicitāte	Devas korekcija
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: maziniet 5–FU devu par 20%. Otrā reize: tad maziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: maziniet docetaksela un 5–FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.
3. pakāpes stomatīts/mukozīts	Pirmā reize: maziniet 5–FU devu par 20%. Otrā reize: pārtrauciet tikai 5–FU lietošanu (visos turpmākajos ciklos). Trešā reize: maziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes stomatīts/mukozīts	Pirmā reize: pārtrauciet tikai 5–FU lietošanu (visos turpmākajos ciklos). Otrā reize: maziniet docetaksela devu par 20%.

Par cisplatīna un 5–fluoruracila devas korekcijām skatīt atbilstošos zāļu aprakstus.

Pivotālā SCCHN pētījumā pacientiem, kuriem radās komplikēta neitropēnija (tostarp ilgstoša neitropēnija, febrila neitropēnija vai infekcija), tika ieteikts lietots G–KSF, lai nodrošinātu profilaktisku aizsardzību (piemēram, 6. – 15. dienā) visos turpmākajos ciklos.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

Ievērojot docetaksela farmakokinētikas datus, kas iegūti, izmantojot monoterapijā 100 mg/m² devas, pacientiem, kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un sārmainās fosfatāzes koncentrācija vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² (skatīt apakšpunktu 4.4. un 5.2.). Tiem pacientiem, kuriem bilirubīns pārsniedz normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija serumā pārsniedz normas augstāko robežu vairāk nekā 3,5 reizes, kā arī sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augstāko robežu vairāk nekā 6 reizes, devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

Pediātriskā populācija

Docetaksela lietošanas drošums un efektivitāte 1 mēnesi līdz 18 gadus veciem bērniem, ārstējot nazofaringeālu karcinomu, vēl nav noteikta.

Izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu, docetaksels nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā tādu indikāciju kā krūts dziedzera vēzis, nesīkšūnu plaušu vēzis, priekšdziedzera vēzis, kuņģa karcinoma un galvas un kakla vēzis gadījumā.

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, nav speciālu norādījumu par lietošanu gados vecākiem pacientiem.

Izmantojot kombināciju ar kapecitabīnu, pacientiem vecumā no 60 gadiem, kapecitabīna sākotnējo devu ieteicams samazināt līdz 75% no parastās (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnas/mm³.

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.).

Ja kombinācijā ar docetakselu lieto citas zāles, arī to kontrindikācijas ir spēkā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstējot krūts dziedzera un nesīkšūnu plaušu vēzi, ja nav kontrindikāciju, dienu pirms docetaksela ievadīšanas var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem 3 dienas pa 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg 2 reizes dienā). Tas var samazināt šķidrums aiztures gadījumu biežumu un smaguma pakāpi, kā arī paaugstinātas jutības reakciju smagumu. Priekšdziedzera vēža gadījumā premedikācija ir perorāla deksametazona 8 mg deva 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Viszemākais neitrofilo leukocītu līmenis radās vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tas var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo leukocītu skaits atkal ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Ja docetaksela terapijas laikā novēro smagu neitropēniju (mazāk kā 500 šūnas/mm³ septiņas dienas vai ilgāk), nākamajos terapijas ciklos ieteicams samazināt preparāta devu vai izmantot attiecīgus simptomātiskus pasākumus atbilstoši ieteikumiem (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (TCF), febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija attīstījās retāk, ja pacienti profilaktiski saņēma G–KSF. Ar TCF ārstētiem pacientiem komplikētas neitropēnijas (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija un neitropēniska infekcija) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G–KSF. Pacienti, kas saņem TCF, rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.8.).

Ar docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda kombināciju (TAC) ārstētiem pacientiem febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija tika novērota retāk, ja viņi bija saņēmuši primāru profilaksi ar G–KSF. Lai pacientēm, kuras krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem adjuvantu terapiju ar TAC, mazinātu komplikētas neitropēnijas (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas) risku, jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G–KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jākontrolē (skatīt apakšpunktus 4.2. un 4.8.).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām. Īpaši tas nepieciešams pirmās un otrās infūzijas laikā. Pēc docetaksela infūzijas sākuma paaugstinātas jutības reakcijas var parādīties dažu minūšu laikā, tādēļ jābūt iespējai ārstēt hipotensiju un bronhospazmas. Gadījumā, ja paaugstinātas jutības reakcijas ir vieglas, kā apsārtums vai lokālas ādas reakcijas, pārtraukt terapiju nav nepieciešams. Tomēr, ja reakcijas ir smagas, kā smaga hipotensija, bronhospazmas vai ģeneralizēti izsitumi/apsārtums, docetaksela terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kuriem attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst.

Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Aprakstīti arī smagi simptomi, piemēram, izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Šķidrums aizture

Pacienti ar smagu šķidrums aizturi, piemēram, izsvīdumu pleirā, izsvīdumu perikardā vai ascītu, rūpīgi jānovēro.

Elpošanas traucējumi

Ziņots par akūtu respiratorā distresa sindromu, intersticiālu pneimoniju/pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, plaušu fibrozi un elpošanas mazspēju, kas var būt saistīti ar letālu iznākumu. Ziņots par starojuma izraisītu pneimonītu pacientiem, kuriem vienlaikus veic staru terapiju.

Ja rodas jauni plaušu simptomi vai esošo paasinājums, pacientus stingri jāuzrauga, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Kamēr noskaidro diagnozi, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri monoterapijā saņēma 100 mg/m² docetaksela un kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) koncentrācija serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un vienlaicīgi sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, smagu nevēlamu blakusparādību, tādu kā sepse, kuņģa–zarnu trakta asiņošana, kas var būt ar letālu iznākumu, febrila neitropēnija, infekcijas, trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m². Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Pacientiem, kuriem serumā bilirubīna koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 3,5 reizes un sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 6 reizes, docetaksela devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no pivotāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav pietiekamu datu par docetaksela lietošanu pacientiem ar izteikti traucētu nieru darbību.

Nervu sistēma

Attīstoties smagām perifērām neirotoksiskas dabas parādībām, nepieciešams samazināt preparāta devu (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Toksiska ietekme uz sirdi

Sirds mazspēja novērota pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, īpaši pēc antraciklīnu (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošas ķīmijterapijas. Tā var būt vidēji smaga vai smaga un ir bijusi saistīta ar nāves gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Ja pacienti ir kandidāti ārstēšanai ar docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, viņiem jāveic sirds pamatfunkciju novērtēšana. Sirds darbība jākontrolē arī turpmākā ārstēšanas laikā (piemēram, reizi trijos mēnešos), lai palīdzētu atklāt pacientus, kuriem var attīstīties sirds darbības traucējumi. Sīkāku informāciju skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Acu bojājumi

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar docetakselu, radās cistoīda makulāra tūska (CMT). Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilnīga oftalmoloģiska pārbaude. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar docetakselu jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi norādījumi

Gan vīriešiem, gan sievietēm terapijas laikā un vīriešiem ne mazāk kā 6 mēnešus pēc tās beigām jālieto kontracepcijas līdzekļi (skatīt apakšpunktu 4.6.).

Jāizvairās no vienlaicīgas docetaksela lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu un vorikonazolu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzera vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

Pacientēm, kurām rodas komplicēta neitropēnija (ilgstoša neitropēnija, febrila neitropēnija vai infekcija), jāapsver G–KSF lietošana un devas samazināšana (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Kuņģa–zarnu trakta reakcijas

Tādi simptomi kā sāpes un jutīgums vēderā, drudzis, caureja ar neitropēniju vai bez tās var būt agrīnas nozīmīgas kuņģa–zarnu trakta toksicitātes izpausmes un tās nekavējoties jāizvērtē un jāārstē.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā un novērošanas periodā neatīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi. Ir novērots, ka pacientēm ar krūts vēzi ar metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt apakšpunktu 4.8. un 5.1.).

Leikoze

Ar docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC) ārstētiem pacientiem vēlīnas mielodisplāzijas un mieloleikozes riska dēļ nepieciešama hematoloģiska novērošana.

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

Tā kā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (DFS) un kopējo dzīvildzi (OS), kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Gados vecāki pacienti

Dati par docetaksela lietošanu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu par 70 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežoti.

Priekšdziedzera vēža pētījumā no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija vecumā no 65 gadiem vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, pacientiem, kuri attiecīgo izmaiņu nagos gadījumu skaits bija lielāks nekā % pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem, salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Gadījumu skaits saistībā ar drudzi, caureju, anoreksiju un perifēru tūsku > 10% vai vairāk pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem, salīdzinājumā ar jaunākiem par 65 gadiem.

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacienta III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu, 74 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 4 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Smagu nevēlamu blakusparādību rašanās biežums bija lielāks gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija, rašanās biežums (visām smaguma pakāpēm) bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Gados vecāki pacienti, kas tiek ārstēti ar TCF, rūpīgi jānovēro.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 50 tilp.% etilspirta (alkohola), proti, līdz 1,58 g vienā flakonā, kas ir ekvivalents 40 ml alus vai 17 ml vīna vienā flakonā.

Kaitīgs alkoholiķiem.

Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Alkohola daudzums šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību.

Alkohola daudzums šajās zālēs var traucēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi *in vitro* liecina, ka docetaksela metabolismu sakarā ar iespējamu konkurējošu enzīmu inhibīciju var ietekmēt vienlaicīgi lietotas vielas, kas inducē, inhibē vai kuru metabolisma procesos iesaistīts citohroms P450–3A. Šādas vielas ir ciklosporīni, ketokonazols un eritromicīns. Rezultātā, sakarā ar nozīmīgas mijiedarbības iespēju, vienlaicīgi ārstējot pacientu ar iepriekš minētajām zālēm, jāievēro piesardzība.

Lietojot kombinācijā ar CYP3A4 inhibitoriem, var palielināties docetaksela blakusparādību risks pavājināta metabolisma dēļ. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola, itrakonazola, klaritromicīna, indinavīra, nefazodona, nelfinavīra, ritonavīra, sakvinavīra, telitromicīna un vorikonazola) vienlaicīgas lietošanas, nepieciešama stingra klīniska uzraudzība, un ārstēšanas laikā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru var būt lietderīga docetaksela devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Farmakokinētikas pētījumā ar septiņiem pacientiem docetaksela lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu rada nozīmīgu docetaksela klīrensa samazināšanos par 49%.

Docetaksela farmakokinētika prednizona klātbūtnē tika pētīta pacientiem ar metastatisku priekšdziedzera vēzi. Docetakselu metabolizē CYP3A4, bet prednizons, kā zināms, stimulē CYP3A4. Tika novērots statistiski nenozīmīgs prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku.

Docetaksels lielā mērā saistās ar olbaltumvielām (> 95%). Lai gan *in vivo* iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotām zālēm nav formāli pētīta, *in vitro* mijiedarbība ar zālēm, kas stipri saistās ar olbaltumvielām, piemēram, eritromicīnu, difenhidramīnu, propranololu, propafenonu, fenitoīnu, salicilātu, sulfametoksazolu un nātrija valproātu, neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Bez tam deksametazons neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmēja digitoksīna saistīšanos.

Docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda vienlaicīga lietošana neietekmēja to farmakokinētiku. Ierobežoti dati no viena nekontrolēta pētījuma liecināja par docetaksela un karboplatīna mijiedarbību. Kombinējot ar docetakselu, karboplatīna klīrenss bija par apmēram 50% lielāks par iepriekš karboplatīna monoterapijas gadījumā novēroto.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par docetaksela lietošanu grūtniecēm nav. Docetaksels ir embriotoksisks un fetotoksisks trušiem un žurkām, tas samazina žurku fertilitāti. Līdzīgi kā citu citotoksisku zāļu gadījumā, nozīmējot docetakselu grūtniecēm, tas var kaitēt auglim. Tādēļ docetakselu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kas saņem docetakselu, jāiesaka izvairīties no grūtniecības un, ja tas noticis, nekavējoties informēt ārstējošo ārstu.

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, bet, vai tas izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tādējādi, sakarā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām zīdainim, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Fertilitāte

Neklīniskos pētījumos docetakselam bijusi genotoksiska ietekme un tas var ietekmēt vīriešu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Tādēļ vīriešiem, ko ārstē ar docetakselu, ieteicams neradīt bērnu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās un pirms ārstēšanas konsultēties par spermās konservēšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

Nevēlamās blakusparādības, kas iespējami vai varbūtēji ir saistītas ar docetaksela lietošanu, ir novērotas:

- 1312 un 121 pacientam, kas saņēma attiecīgi 100 mg/m² un 75 mg/m² docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski svarīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);
- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski svarīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientam ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais Vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4), COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; vidējais dienu skaits līdz zemākajam neitrofilo leukocītu līmenim bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnām/mm³) vidējais ilgums bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem.

Lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu norādītas blakusparādības (visas pakāpes), par kurām ziņots vairāk nekā 10% gadījumu. Trastuzumaba kombinācijas grupā, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta nozīmīgu nevēlamu blakusparādību (40%, salīdzinot ar 31%) un 4. pakāpes nevēlamu blakusparādību (34%, salīdzinot ar 23%) sastopamība.

Lietošanai kombinācijā ar kapecitabīnu norādītas biežāk novērotās ar ārstēšanu saistītas blakusparādības (5% vai vairāk), par kurām ziņots 3. fāzes pētījumā krūts dziedzeru vēža slimniecēm, kurām bijusi neveiksmīga ārstēšana ar antraciklīnu (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti sākas dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākuma, un to smaguma pakāpe parasti ir viegla vai vidēja. Visbiežāk aprakstītie simptomi ir pietūkums, izsitumi ar niezi vai bez tās, spiedoša sajūta krūšu kurvī, sāpes mugurā, elpas trūkums, drudzis vai drebuļi. Smagas reakcijas, kam raksturīga hipotensija un/vai bronhu spazmas vai vispārēji izsitumi/apsārtums (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, preparāta devu nepieciešams samazināt (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.). Vieglu vai vidēji smagu neirosensoru simptomu izpausmes raksturojas ar parestēziju, dizestēziju vai sāpēm, tostarp dedzinošu sajūtu. Neimotorās izpausmes galvenokārt raksturojas ar vājumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojamas ar izsitumiem, tostarp lokalizētiem izsitumiem, galvenokārt uz pēdām un plaukstām (tostarp smags plaukstu un pēdu sindroms), bet arī uz rokām, sejas un krūtim. Izsitumi bieži saistīti ar niezi. Izsitumi parasti radās nedēļu pēc docetaksela infūzijas. Retāk aprakstīti arī smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.). Smagas nagu slimības raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reakcijas infūzijas vietā parasti ir vieglas un izpaužas kā hiperpigmentācija, iekaisums, ādas apsārtums vai sausums, kā arī flebīts, ekstravazācija vai vēnas pietūkums.

Šķidruma aizture ietver šādus gadījumus: perifēra tūska un, retāk, izsvīdums pleirā, izsvīdums perikardā, ascīts un ķermeņa masas palielināšanās. Perifēra tūska parasti sākas apakšējās ekstremitātēs un var kļūt vispārēja ar ķermeņa masas palielināšanos par 3 kg vai vairāk. Šķidruma aiztures gadījumu biežums un smaguma pakāpe kumulē (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 100 mg/m² monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība(G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3:4,1%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 4%); Garšas sajūtas izmaiņas(smagas 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; Hipertensija; Hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags 0,2%); Sāpes vēderā (smagas 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); Nagu bojājumi (smagi 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%) Astēnija (smaga: 11,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā; Nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (< 5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (< 4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (< 3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (< 2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 100 mg/m² monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Reti: asiņošanas gadījumi, kas saistīti ar 3./4. pakāpes trombocitopēniju.

Nervu sistēmas traucējumi

Dati par parādību atgriezeniskumu pieejami par 35,3% pacientu, kuriem neirotoksiskas dabas simptomi attīstījās pēc terapijas ar docetakselu 100 mg/m² monoterapijā. Parādības spontāni izzuda 3 mēnešu laikā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti: pētījuma beigās viens neatgriezeniskas alopēcijas gadījums. 73% ādas reakciju bija atgriezeniskas 21 dienas laikā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vidējā kumulatīvā deva līdz terapijas beigām pārsniedza 1000 mg/m² un vidējais laiks līdz šķidrums aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidrums aizture pacientiem (vidējā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (vidējā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² monoterapijā nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); Anēmija (G3/4: 10,8%); Trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 0,8%)	Nagu bojājumi (smagi: 0,8%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 12,4%); Šķidrums aizture (smaga: 0,8%); Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); Stomatīts (G3/4: 7,8%); Caureja (G3/4: 6,2%) Vemšana (G3/4: 5%); Aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,4%); Ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); Šķidruma aizture (smaga: 1,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); Vemšana (G3/4: 7,6%); Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,7%); Ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidrums aizture: (smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatfosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 100 mg/m² kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Febrila neitropēnija (tostarp ar drudzi un antibiotiku lietošanu saistāma neitropēnija) vai neitropēniska sepse	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Parestēzija, galvassāpes, garšas sajūtas izmaiņas, samazināta jutība	
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana, konjunktivīts	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfātiskā tūska	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana, sāpes rīklē un balsenē, nazofaringīts, aizdusa, klepus, iesnas	
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums, stomatīts, dispepsija, sāpes vēderā	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija, eritēma, izsitumi, nagu bojājumi	
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, sāpes mugurā	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, perifēra tūska, paaugstināta temperatūra, nogurums, gļotādas iekaisums, sāpes, gripai līdzīga saslimšana, sāpes krūtīs, drebuļi	Letarģija
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 100 mg/m² kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

Sirds funkcijas traucējumi

Par simptomātisku sirds mazspēju ziņots 2,2% pacientu, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, salīdzinot ar 0% pacientu, kuriem lietoja tikai docetakselu. Docetaksela un trastuzumaba kombinācijas grupā 64% pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīna preparātu adjuvantas terapijas veidā, salīdzinot ar 55% docetaksela monoterapijas grupā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neutropēnija, salīdzinot ar 22%, izmantojot NCI–CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot 100 mg/m², izraisa neutropēniju 97% pacientu, 76% pacientu 4. pakāpes neutropēniju, vērtējot pēc asins analīzes maksimālo izmaiņu brīdī. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Herceptin un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neutropēnijas/neutropēniskas sepses sastopamība (23%, salīdzinot ar 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: <1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neutropēnija (G4: 63%); Anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4 : < 1%); Parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopēcija (G3/4: 6%); Nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; Eritematozi izsitumi (G3/4 < 1%); Nagu krāsas izmaiņas; Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letarģija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); Aizdusa (G3/4: 0,6%); Klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); Caureja (G3/4: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidrums aizture (smaga 0,6%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ķībonis (G3/4: 0%); Neirotoksicitāte (G3/4: 0%); Somnolence (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiskā tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša: <3%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4: 0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

Nervu sistēmas traucējumi

Krūts vēža ar metastāzēm limfmezglos pētījumā (TAX316) tika konstatēts, ka 10 no 84 pacientēm, kurām ķīmijterapijas kurss beigās bija perifēra sensora neiropātija, tā turpinājās arī novērošanas periodā.

Sirds funkcijas traucējumi

TAX316 pētījumā 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā bija sastrēguma sirds mazspēja. Abās grupās visām pacientēm (izņemot vienu) SSM tika diagnosticēta vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanas perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas patientes TAC grupā un četras patientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Viena paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā un 645 no 736 pacientēm FAC grupā.

Novērošanas perioda beigās (faktiskais vidējais novērošanas ilgums 96 mēneši) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (4,2%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā tika ziņots, ka 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā alopēcija turpinājās novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši). Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Pētījuma TAX316 novērošanas periodā nepārejošu amenoreju novēroja 121 patientei no 202 pacientēm ar amenoreju pēc ķīmijterapijas.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja bija novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) un turpinājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījumā TAX316 tika novērots, ka perifēra tūska turpinājās 19 no 119 TAC grupas pacientēm ar perifēru tūsku un 4 no 23 FAC grupas pacientēm ar perifēru tūsku.

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka limfātiska tūska, kas pēc ķīmijterapijas beigām TAC grupā radās piecām pacientēm, četrām pacientēm turpinājās, bet FAC grupā radās divām pacientēm, bet vienai turpinājās, un neizzuda novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši). Astēnija radās novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) un turpinājās 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 4 no 744 TAC grupas pacientēm un vienai no 736 FAC grupas pacientēm. Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm.

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 pacientēm TAC grupā. FAC grupā pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Turpmāk tabulā redzams, ka pēc tam, kad pētījuma GEICAM laikā TAC grupā primārā profilakse ar G–KSF kļuva obligāta, starp to saņēmušajām pacientēm samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas ar TAC ārstētajām pacientēm, kuras ir vai nav saņēmušas primāru profilaksi ar G–KSF (GEICAM 9805)

	Bez primāras profilakses ar G–KSF (n = 111) n (%)	Pēc primāras profilakses ar G–KSF (n = 421) n (%)
Neitropēnija (4. pakāpe)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrila neitropēnija	28 (25,2)	23 (5,5)
Neitropēniskas infekcijas	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniskas infekcijas (3. – 4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; Infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); Neitropēnija (G4: 83,2%); Trombocitopēnija (G4: 8,8%); Febrila neitropēnija	
Īmūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa –zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa–zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%);	Niezoši izsitumi (G3/4: 0,7%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,7%); Ādas lobīšanās (G3/4: 0%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 19,0%); Drudzis (G3/4: 2,3%); Šķidrums aizture (smaga/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija radās attiecīgi 17,2% un 13,5% pacientu, neatkarīgi no G–KSF lietošanas. G–KSF tika lietots sekundārai profilaksei 19,3% pacientu (10,7% no cikliem). Febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija radās attiecīgi 12,1% un 3,4% pacientu, ja pacienti profilaktiski saņēma G–KSF, un 15,6% un 12,9% pacientu bez profilaktiskas G–KSF lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu galvas un kakla vēža gadījumā

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 76,3%); Anēmija (G3/4: 9,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 5,2%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; Konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4: 1,7%)	Aritmija (G3/4: 0,6%)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/ rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa–zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropatija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropatija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4: 0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%) Sāpes kuņģa–zarnu traktā (G3/4: 1,2%) Kuņģa–zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidruma aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

Pēcreģistrācijas pieredze

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem un/vai staru terapiju ziņots par akūtu mieloleikozi un mielodisplastisku sindromu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ir aprakstīts kaulu smadzeņu darbības nomākums un citas hematoloģiskas dabas nevēlamas blakusparādības. Ziņots par diseminētu intravazālu koagulopātiju (DIK), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ziņots par dažiem anafilaktiska šoka gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu.

Nervu sistēmas traucējumi

Retos gadījumos novēroti ar docetaksela ievadīšanu saistīti krampji vai pārejošs samaņas zudums. Šīs reakcijas dažkārt novēro preparāta ievadīšanas laikā.

Acu bojājumi

Ļoti reti ir aprakstīti pārejoši redzes traucējumi (fotopsijas, mirgošana, skotomas), kas parasti radās preparāta infūzijas laikā un bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tie bija atgriezeniski un pārgāja pēc infūzijas pārtraukšanas. Ļoti reti ir aprakstīta acu asarošana ar vai bez konjunktivīta asaru kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārlieka asarošana. Ziņots par cistoīdas makulāras tūskas (CMT) gadījumiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem.

Ausu un labirinta bojājumi

Retos gadījumos ziņots par ototoksicitāti, dzirdes traucējumiem un/vai dzirdes zudumu.

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti ir aprakstīti akūta respiratorā distresa sindroma, intersticiālas pneimonijas/pneimonīta, intersticiālas plaušu slimības, plaušu fibrozes un elpošanas mazspējas (dažreiz ar letālu iznākumu) gadījumi. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem staru terapiju, retos gadījumos ziņots par staru terapijas izraisītu pneimonītu.

Kuņģa–zarnu trakta traucējumi

Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu rezultātā, kuņģa – zarnu trakta perforācija, išēmisks kolīts, kolīts un neitropēniskis enterokolīts. Reti aprakstīts ileuss un zarnu nosprostojums.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti ir aprakstīts hepatīts, dažreiz letāls, galvenokārt pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti retos gadījumos aprakstīta ādas sarkanā vilkēde un bullozi izsitumi, kā erythema multiformae, Stīvensa–Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze, kas saistīta ar docetaksela lietošanu. Dažos gadījumos ar šādu parādību attīstību var būt saistīti citi blakusapstākļi. Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ziņots par paliekošas alopēcijas gadījumiem.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ziņots par nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju. Apmēram 20% šo gadījumu nebija akūtas nieru mazspējas riska faktoru, piemēram, vienlaicīgi netika lietotas nefrotoksiskas zāles un nebija kuņģazarnu trakta traucējumu.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens. Šķidrums aizture nav bijusi saistīta ar akūtu oligūriju vai hipotensijas gadījumiem. Retos gadījumos novērota dehidratācija un plaušu tūska.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā dzīvībai svarīgās funkcijas. Pārdozēšanas gadījumā var sagaidīt nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos. Primārās gaidāmās pārdozēšanas izraisītās komplikācijas varētu izpausties kā kaulu smadzeņu darbības nomākums, perifēras neitrotoksicitātes izpausmes un gļotādu iekaisums. Konstatējot pārdozēšanu, pacientam iespējami drīz jāsaņem G–KSF terapija. Var veikt citus atbilstošus simptomātiskus pasākumus, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

Darbības mehānisms

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis, kas veicina tubulīna apvienošanās stabilos mikrokanālos un inhibē to šķelšanos, kā rezultātā izteikti samazinās brīvā tubulīna daudzums. Docetaksela saistība ar mikrokanāliem protošķiedru daudzumu neietekmē.

In vitro docetaksels pārtrauc mikrotubulu tīklu šūnās, kas ir būtiski šūnu vitālajām mitotiskajām un starpfāzes funkcijām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās analīzēs konstatēts, ka docetaksels *in vitro* ir citotoksisks pret dažādām peļu un cilvēka audzēju šūnu līnijām, kā arī nupat izoperētām cilvēka audzēja šūnām. Docetaksels sasniedz augstu koncentrāciju šūnās un ilgi uzturas tajās. Turklāt, docetaksels ir aktīvs pret dažām (bet ne visām) šūnu līnijām, ko iespējams noteikt ar p–glikoproteīnu, kas kodēts ar multizāļu rezistentu gēnu. *In vivo* docetaksela iedarbība nav atkarīga no ievadīšanas grafika un tam ir plaša spektra pretaudzēju aktivitāte pret eksperimentāliem progresējošiem peļu un cilvēka audzēju transplantātiem.

Klīniskie efektivitāte un drošums

Krūts dziedzera vēzis

Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija

Pacientes ar operējamu krūts dziedzera vēzi ar metastāzēm limfmezglos (TAX 316)

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzera vēzi un KPS \geq 80% 18 – 70 gadu vecumā. Pēc stratifikācijas atbilstoši pozitīvo limfmezglu skaitam (1 – 3, 4+), 1491 pacienti randomizēja docetaksela 75 mg/m² lietošanai 1 stundu pēc 50 mg/m² doksorubicīna un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšanas (TAC grupa) vai 50 mg/m² doksorubicīna ievadīšanai, kam seko 500 mg/m² fluoruracila un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšana (FAC grupa). Abas shēmas lietoja ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgās infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G–KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kurām radās komplikēta neitropēnija (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai infekcija). TAC grupas pacientes saņēma antibakteriālu terapiju profilaksei, lietojot 500 mg ciprofloksacīna iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu preparātu. Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar pozitīviem estrogēnu un/vai progesterona receptoriem saņēma 20 mg tamoksifēna dienā līdz 5 gadiem ilgi. Adjuvantu staru terapiju nozīmēja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacienšu, kas saņēma TAC, un 72% pacienšu, kas saņēma FAC. Tika veiktas divas starpanalīzes un viena galīgā analīze. Pirmā starpanalīze bija plānota trīs gadus pēc datuma, kad pētījumā tika iekļauta puse dalībnieku. Otro starpanalīzi veica pēc tam, kad kopumā tika reģistrēti 400 dzīvildzes bez slimības pazīmēm gadījumi, kas atbilst vidējam novērošanas periodam 55 mēneši. Galīgo analīzi veica pēc tam, visas pacientes bija ieradušās savā 10. gada novērošanas vizītē (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas saistīts notikums vai ja viņu novērošana agrāk nebija pārtraukta). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības pazīmēm (DFS), bet sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS).

Galīgo analīzi veica pēc vidēji 96 mēnešus ilga faktiskā novērošanas perioda. Konstatēja nozīmīgi ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC, samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi

39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t. i., par 6% samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, salīdzinājumā ar FAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās kopējā dzīvildze (attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69%), t. i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ($p = 0,002$). Tā kā ieguvums, kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm un kopējo dzīvildzi nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

Kopumā pētījuma rezultāti liecina par pozitīvu ieguvuma/riska attiecību TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu.

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupas analizēja atbilstoši prospektīvi noteiktiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem:

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
		Riska attiecība *	95% TI	p =	Riska attiecība *	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits							
Kopā	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

*riska attiecība mazāka par 1 liecina, ka TAC ir saistīts ar ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm un ilgāku kopējo dzīvildzi, salīdzinot ar FAC

Pacientes ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (GEICAM 9805)

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedera vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar *St. Gallen* 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2.–3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m² lielu docetaksela devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m² lielas doksorubicīna un 500 mg/m² lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m² lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m² liela fluoruracila un 500 mg/m² liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. Docetaksels tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G–KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G–KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt apakšpunktu 4.8.). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

Tika veikta viena primārā analīze un viena atjaunotā analīze. Primārā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija novērotas ilgāk par 5 gadiem (vidējais novērošanas laiks 77 mēneši). Atjaunotā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija piedalījušās 10 gadu (vidējais novērošanas laiks 10 gadi un 5 mēneši) novērošanas vizītē (ja vien nebija dzīvildze bez slimības progresēšanas vai novērošana iepriekš netika pārtraukta). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS) bija primārais mērķa kritērijs un kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) bija sekundārais mērķa kritērijs.

Vidējā novērošanas laikā - 77 mēnešos - tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC

ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (risika attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Vidējā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (risika attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Vidējā novērošanas laikā – 77 mēnešos - TAC grupā bija lielāka kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (risika attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), p = 0,29). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās. Vidējā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (risika attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)). Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

Pozitīva ieguvuma un risika attiecība TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu, palika nemainīga.

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas primārā analīzē (vidējais novērošanas laiks 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm, pētot krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos
(Ārstētās grupas analīzes rezultāti)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Risika attiecība*	95 % TI
Kopā	539	0,68	0,49 – 0,93
1. vecuma grupa			
< 50 gadi	260	0,67	0,43 – 1,05
≥50 gadi	279	0,67	0,43 – 1,05
2. vecuma grupa			
< 35 gadiem	42	0,31	0,11 – 0,89
≥35 gadiem	497	0,73	0,52 – 1,01
Hormonreceptoru statuss			
Negatīvs	195	0,7	0,45 – 1,1
Pozitīvs	344	0,62	0,4 – 0,97
Audzēja lielums			
≤2 cm	285	0,69	0,43 – 1,1
>2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
Histoloģiskā pakāpe			
1. pakāpe (tostarp arī nevērtētās pakāpes)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. pakāpe	216	0,77	0,46 – 1,3
3. pakāpe	259	0,59	0,39 – 0,9
Menopauzes statuss			
Pirms menopauzes	285	0,64	0,40 – 1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47 – 1,12

*risika attiecība (TAC/FAC), kas mazāka par 1, norāda, ka TAC lietošana ir saistīta ar lielāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm nekā FAC lietošana.

Tika veikta pētnieciska apakšgrupu analīze par dzīvildzi bez slimības pazīmēm pacientēm (ITT populācijā), kuras atbilda 2009. g. *St. Gallen* ķīmijterapijas kritērijiem. Turpmāk parādīti rezultāti

	TAC	FAC	Riska attiecība (TAC/FAC)	
Apakšgrupas	(n=539)	(n=521)	(95% TI)	p vērtība
Atbilst relatīvajām ķīmijterapijas indikācijām ^a				
Nē	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Jā	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

^a ER/PR negatīvs vai 3. pakāpes vai audzēja lielums > 5 cm

Aprēķinot riska attiecību, tika izmantots Koksas proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

Docetaksels monoterapijā

Ir veikti divi randomizēti III fāzes salīdzinoši docetaksela pētījumi, kas ietvēra 326 un 392 pacientes ar krūts dziedera vēzi, kas bija neveiksmīgi ārstētas attiecīgi ar alkilējošajiem un antraciklīna grupas preparātiem. Pacientes ar trīs nedēļu intervālu saņēma ieteikto preparāta devu – 100 mg/m².

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, p = 0,38) vai laiku līdz progresēšanai (27 nedēļas docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, p = 0,54),

docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (52%, salīdzinot ar 37%, p = 0,01) un saīsina laika periodu līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas, salīdzinot ar 23 nedēļām, p = 0,007). Trim pacientēm (2%), kas saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidrums aizturi, kamēr 15 pacientēm (9%), kas saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoksicitāti (trīs nāvējošas sirds mazspējas gadījumi).

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar antraciklīna grupas preparātiem, docetakselu salīdzināja ar mitomicīna C un vinblastīna kombināciju (12 mg/m² ik pēc 6 nedēļām un 6 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (33%, salīdzinot ar 12%, p < 0,0001), pagarina laika periodu līdz progresēšanai (19 nedēļas, salīdzinot ar 11 nedēļām, p = 0,0004) un palielina kopējo dzīvildzi (11 mēneši, salīdzinot ar 9 mēnešiem, p = 0,01).

Šo divu III fāzes pētījumu laikā novērotais docetaksela drošuma profils atbilst II fāzes pētījumu laikā novērotajam drošuma profilam (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m³ 1 stundu ilgās infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m² 3 stundu ilgās infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām. Neietekmējot primāro mērķa kritēriju – kopējo atbildes reakciju (32%, salīdzinot ar 25%, p = 0,10), docetaksels palielināja vidējo laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; p < 0,01) un vidējo dzīvildzi (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; p = 0,03).

3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts III fāzes pētījums, kas ietvēra 429 pacientes ar metastatisku audzēju, kas iepriekšēju terapiju nebija saņēmušas. Izmantoja doksorubicīnu (50 mg/m²) kopā ar docetakselu (75 mg/m²) (AT kombinācija), ko salīdzināja ar doksorubicīna (60 mg/m²) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (AC kombinācija). Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc trīs nedēļām.

- AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, laiks līdz progresēšanai (TTP) bija ievērojami ilgāks, $p = 0,0138$. Vidējais laiks līdz progresēšanai bija 37,3 nedēļas (95% TI: 33,4 – 42,1) AT kombinācijas gadījumā un 31,9 nedēļas (95% TI: 27,4 – 36,0) – AC kombinācijas gadījumā.
- Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, bija ievērojami augstāks, $p = 0,009$. Kopējā atbildes reakcija AT kombinācijas gadījumā bija 59,3% (95% TI: 52,8 – 65,9), salīdzinot ar AC kombināciju, kad kopējā atbildes reakcija bija 46,5% (95% TI: 39,8 – 53,2).

Šajā pētījumā AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, novēroja biežākus smagas neitropēnijas (90%, salīdzinot ar 68,6%), febrilas neitropēnijas (33,3%, salīdzinot ar 10%), infekciju (8%, salīdzinot ar 2,4%), caurejas (7,5%, salīdzinot ar 1,4%), astēnijas (8,5%, salīdzinot ar 2,4%) un sāpju (2,8%, salīdzinot ar 0%) gadījumus. No otras puses, AC kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AT kombināciju, novēroja biežākus smagas anēmijas (15,8%, salīdzinot ar 8,5%) gadījumus un, turklāt, biežākus smagas kardiotoksicitātes gadījumus: sastrēguma sirds mazspēju (3,8%, salīdzinot ar 2,8%), absolūtu KKIF samazināšanos par $\geq 20\%$ (13,1%, salīdzinot ar 6,1%), absolūtu KKIF samazināšanos par $\geq 30\%$ (6,2%, salīdzinot ar 1,1%). Toksicitātes izraisītus nāves gadījumus novēroja 1 pacientei AT kombinācijas gadījumā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC kombinācijas gadījumā (1 – sakarā ar septisku šoku un 3 – sakarā ar sastrēguma sirds mazspēju).

Abos gadījumos dzīves kvalitātes, ko vērtēja pēc EORTC anketas, rādītāji ir salīdzināmi un stabili gan terapijas, gan novērošanas laikā.

Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastatisku krūts dziedzeru vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastatiskas slimības ķīmijterapiju. 186 pacientes randomizēja docetaksela (100 mg/m²) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju.

Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu ¹ n = 92	Docetaksels ¹ n = 94
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	61% (50–71)	34% (25–45)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēneši) (95% TI)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
Vidējais TTP (mēneši) (95% TI)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	30,5 ² (26,8–ne)	22,1 ² (17,6–28,9)

TTP = laiks līdz progresēšanai; “ne” nozīmē, ka to nevar aprēķināt vai tas vēl nebija sasniegts.

¹Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, pacienti, kuriem nozīmēta ārstēšana)

²Aprēķinātā vidējā dzīvildze

Docetaksels kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientiem randomizēti nozīmēja docetakselu (75 mg/m^2 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m^2 divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). 256 pacientiem randomizēti nozīmēja tikai docetakselu (100 mg/m^2 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ($p = 0,0126$). Vidējā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējā objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ($p = 0,0058$). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ($p < 0,0001$). Vidējais laika posms līdz progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Pacienti, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju kopā ar staru terapiju vai bez tās

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laiks līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m^2 docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%).

Pacientiem, ko ārstēja ar docetakselu (75 mg/m^2), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), nemorfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ($p = 0,06$) vai staru terapijas ($p < 0,01$).

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet vidējais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

Docetaksels kombinācijā ar platīna grupas preparātiem pacientiem, kuri ķīmijterapiju iepriekš nav saņēmuši

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacientiem ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, randomizēti nozīmēja vienu no sekojošiem terapijas režīmiem: docetaksels (T) 75 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m^2 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC $6 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$) līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām; vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m^2 , pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m^2 cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, vidējo laiku līdz slimības progresēšanai un atbildes reakcijas rādītāju divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

	TCis n =408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais mērķa kritērijs): Vidējā dzīvildze (mēneši)	11,3	10,1	Riska attiecība: 1,122 [97,2% TI: 0,937; 1,342]*
1 gada dzīvildze (%)	46	41	Terapijas atšķirība: 5,4% [95% TI: -1,1; 12,0]
2 gadu dzīvildze (%)	21	14	Terapijas atšķirība: 6,2% [95% TI: 0,2; 12,3]
Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

* : koriģēts daudzkārtējiem salīdzinājumiem un pielāgots stratifikācijas faktoriem (slimības stadija un terapijas veikšanas reģions), pamatojoties uz vērtējamo pacientu grupu.

Sekundārie mērķa kritēriji ietver sāpju izmaiņas, kopējo dzīves kvalitātes vērtējumu pēc *EuroQoL -5D*, plaušu vēža simptomu skalas un vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc Karnovska (*Karnofsky performance status*) pārmaiņas. Šo mērķa kritēriju rezultāti apstiprina primāro mērķa kritēriju rezultātus.

Docetaksela/karboplatīna kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar references terapijas shēmu ar VCis, ne līdzvērtīga, ne arī zemāka efektivitāte nav pierādīta.

Priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar hormonrefraktāru metastatisku priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā multicentru III fāzes pētījumā. Kopumā 1006 pacienti ar KPS \geq 60 tika randomizēti šādās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m² katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m² vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas;
- mitoksantrons 12 mg/m² katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

Visās trīs grupās ilgstoši lietoja kombināciju ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā.

Pacientiem, kuri terapijā saņēma docetakselu katru trešo nedēļu, tika pierādīta būtiski garāka kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar pacientiem, kuri terapijā saņēma mitoksantronu. Dzīvildzes pagarināšanās docetaksela iknedēļas grupā nebija statistiski būtiska salīdzinājumā ar mitoksantrona kontroles grupu. Efektivitātes galarezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti sekojošā tabulā:

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	335	334	337
Vidējā dzīvildze (mēneši)	18,9	17,4	16,5
95% TI	(17,0 –21,2)	(15,7 –19,0)	(14,4 –18,6)
Riska attiecība	0,761	0,912	—
95% TI	(0,619 –0,936)	(0,747 –1,113)	—
p vērtība [†] *	0,0094	0,3624	—
Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas rādītājs (%)	45,4	47,9	31,7
95% TI	(39,5 –51,3)	(41,9 –53,9)	(26,4 –37,3)
p vērtība *	0,0005	<0,0001	—
Pacientu skaits	153	154	157
Sāpju atbildes reakcijas rādītājs (%)	34,6	31,2	21,7
95% TI	(27,1 –42,7)	(24,0 –39,1)	(15,5 –28,9)
p vērtība *	0,0107	0,0798	—

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	141	134	137
Audzēja atbildes reakcijas rādītājs (%)	12,1	8,2	6,6
95% TI	(7,2 –18,6)	(4,2 –14,2)	(3,0 –12,1)
p vērtība *	0,1112	0,5853	– –

[†] stratificēts *log rank* tests

*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Ņemot vērā, ka, lietojot docetakselu katru nedēļu, drošuma profils ir labāks nekā lietojot docetakselu ik pēc 3 nedēļām, iespējams, ka noteiktam skaitam pacientu docetaksela lietošana katru nedēļu var būt lietderīga.

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

Kuņģa adenokarcinoma

Tika veikts daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastatisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši metastatiskas slimības ķīmijterapiju. Kopumā 445 pacienti ar KPS > 70 tika ārstēti vai nu ar docetakselu (T) (75 mg/m² 1. dienā) kombinācijā ar cisplatīnu (C) (75 mg/m² 1. dienā) un 5–fluoruracilu (F) (750 mg/m² dienā 5 dienas ilgi) vai cisplatīnu (100 mg/m² 1. dienā) un 5–fluoruracilu (1000 mg/m² dienā 5 dienas ilgi). Terapijas cikla ilgums bija 3 nedēļas TCF grupai un 4 nedēļas CF grupai. Vidējais ciklu skaits uz pacientu bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz progresēšanai (TTP). Progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1% un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

Mērķa kritērijs	TCF n = 221	CF n = 224
Vidējais TTP (mēneši) (95% TI)	5,6 (4,86 –5,91)	3,7 (3,45 –4,47)
Riska attiecība (95% TI) * p vērtība	1,473 (1,189 –1,825) 0,0004	
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	9,2 (8,38 –10,58)	8,6 (7,16 –9,46)
2 gadu vērtējums (%)	18,4	8,8
Riska attiecība (95% TI) * p vērtība	1,293 (1,041 –1,606) 0,0201	
Kopējā atbildes reakcija (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p vērtība	0,0106	
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9

*Nestratificēts *log rank* tests

Apakšgrupu (pēc vecuma, dzimuma un rases) analīzes liecināja par labu TCF grupai, salīdzinot ar CF grupu.

Dzīvildzes papildu analīzes, ko veica ar vidējo novērošanas periodu 41,6 mēnešus, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārākumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārākums pār CF.

Kopumā dzīves kvalitātes (QoL) un klīniskā ieguvuma rezultāti liecināja par izteiktāku uzlabošanos TCF grupā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar TCF, bija ilgāks laiks līdz galējas vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās brīdim par 5% atbilstoši QLQ–C30 anketai ($p = 0,0121$) un ilgāks laiks līdz galējas Karnofska funkcionālā stāvokļa (Karnofsky performance status) pasliktināšanās ($p=0,0088$) brīdim, salīdzinot ar CF ārstētiem pacientiem.

Galvas un kakla vēzis

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX 323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² un pēc tam cisplatīnu (P) 75 mg/m², un pēc tam 5–fluoruracilu (F) 750 mg/m² dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par 25%) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² un pēc tam 5–fluoruracilu (F) 1000 mg/m² dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par 25 % vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli –reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy – 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66 – 70 Gy), vai paātrinātās/hiperfrakcionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfrakcionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija – pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem – ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez progresēšanas (PFS) – TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā – $p = 0,0042$ (vidējā PFS: attiecīgi 11,4, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem) ar vidējo novērošanas laiku 33,7 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (vidējā OS: attiecīgi 18,6, salīdzinot ar 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos, $p = 0,0128$. Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5 –FU n = 177	Cis + 5 –FU n = 181
Vidējā dzīvildze bez progresēšanas (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1 –14,0)	8,3 (7,4 –9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI) *p vērtība	0,70 (0,55 –0,89) 0,0042	
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	18,6 (15,7 –24,0)	14,5 (11,6 –18,7)
Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	0,72 (0,56 –0,93) 0,0128	

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5 –FU n = 177	Cis + 5 –FU n = 181
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p vērtība	67,8 (60,4 –74,6)	53,6 (46,0 –61,0)
	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95% TI) ***p vērtība	72,3 (65,1 –78,8)	58,6 (51,0 –65,8)
	0,006	
Vidējais atbildes reakcijas ilgums uz Ķīmijterapiju ± staru terapiju (mēneši) (95% TI) Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	n = 128 15,7 (13,4 –24,6)	n = 106 11,7 (10,2 –17,4)
	0,72 (0,52 –0,99) 0,0457	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplāfīns + 5–FU

*Cox modelis (korigējot attiecībā uz primāro audzēja lokalizāciju, T un N klīnisko stadiju un PSWHO)

**Log rank tests

*** Chi kvadrāta tests

Dzīves kvalitātes raksturlielumi

TPF ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgi mazāku vispārējā veselības punktu skaita samazinājumu nekā tiem, kurus ārstēja ar PF (p = 0,01, izmantojot EORTC QLQ–C30 skalu).

Klīniskā ieguvuma raksturlielumi

Vispārējā stāvokļa skalas galvas un kakla (PSS–HN) apakšskalas, kas izstrādāta, lai noteiktu runas saprotamību, spēju ēst publiskā vietā un diētas atbilstību normai, rezultāti TPF grupā bija daudz labāki nekā PF grupā.

Vidējais laiks līdz pirmajam vispārējā stāvokļa pasliktināšanās brīdim pēc PVO novērtējuma TPF grupā bija daudz lielāks nekā PF grupā. Sāpju intensitātes punktu skaits ārstēšanas laikā uzlabojās abās grupās, kas liecina par adekvātu pret sāpju terapiju.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)

Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām grupām. Pētījuma populācija ietvēra pacientus ar tehniski nerezecējamu audzēju, pacientus ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un pacientus, kuru terapijas mērķis bija orgāna saglabāšana. Efektivitātes un drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplāfīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5–fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplāfīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5–fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT). Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot fracionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka

(log rank tests, p = 0,0058), nekā lietojot PF (vidējā OS: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēneši), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riska attiecība (HR) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), vidējais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un vidējās PFS uzlabošanas par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, HR bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; log rank tests p = 0,004. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis+5 –FU n = 255	Cis+5 –FU n = 246
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0 –NA)	30,1 (20,9 –51,5)
Riska attiecība (95% TI) *p vērtība	0,70 (0,54 –0,90) 0,0058	
Vidējā PFS (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3 –NA)	13,1 (10,6 –20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	0,71 (0,56 –0,90) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p vērtība	71,8 (65,8 –77,2)	64,2 (57,9 –70,2)
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p vērtība	76,5 (70,8 –81,5)	71,5 (65,5 –77,1)
	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + fluoruracils

*nekorģēts log rank tests

**nekorģēts log rank tests, nekorģēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

*** Chi kvadrāta tests, nekorģēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem NP – nav piemērojams

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā vēža slimniekiem ievadot 20–115 mg/m² devas. Docetaksela farmakokinētikas profils nav atkarīgs no devas lieluma un tam ir trīs daļas. Izvades pusperiods, un fāzēs ir attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1 stunda. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas, kas ievadīta vienu stundu ilgās infūzijas veidā, tika panākta 3,7 g/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·μg/ml. Vidējās kopējās organisma klīrensa un izklijes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējās organisma klīrensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Ar ^{14}C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža slimniekiem. Docetaksels pēc oksidatīviem tā struktūrā ietilpstošās terciārās butilēstera grupas vielmaiņas procesiem, kuros iesaistīts citohroms P450, septiņu dienu laikā no organisma izdalās gan ar urīnu, gan ar fēcēm. Aprēķināts, ka ar urīnu un fēcēm izdalās attiecīgi 6% un 75% ievadītā radioaktīvā izotopa daudzuma. Aptuveni 80% radioaktīvā izotopa, kas izdalīts no fēcēm, ir izvadīts pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais vielmaiņas produkts, trīs neaktīvi vielmaiņas produkti nelielā daudzumā un ļoti mazs daudzums preparāta neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela farmakokinētikas atkarība no pacientu grupām ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzami farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tam, kas bija gaidāms I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

Nelielam skaitam pacientu ($n = 23$), kuriem klīnisko bioķīmisko analīžu rezultāti liecināja par viegliem vai vidēja smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem (ALAT un ASAT pārsniedz normas augšējo robežu 1,5 reizes vai vairāk, pie kam sārmainās fosfatāzes normas augšējā robeža ir pārsniegta 2,5 reizes vai vairāk), kopējais organisma klīrenss samazinās vidēji par 27% (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Šķidrums aizture

Pacientiem ar vieglu vai vidējas smaguma pakāpes šķidrums aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidrums aizturi dati nav pieejami.

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

Izmantojot kombinēto terapiju, docetaksels doksorubicīna klīrensu un doksorubicinola (doksorubicīna vielmaiņas produkta) koncentrāciju plazmā neietekmē. Vienlaikus lietošana docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda farmakokinētiku neietekmēja.

Kapecitabīns

I fāzes pētījumos, kuros vērtēja, kā kapecitabīns ietekmē docetaksela farmakokinētiku un kā docetaksels ietekmē kapecitabīna farmakokinētiku, ne kapecitabīns docetaksela, ne docetaksels 5' -DFUR (nozīmīgākā kapecitabīna vielmaiņas produkta) farmakokinētikas parametrus (C_{\max} un AUC) neietekmēja.

Cisplatīns

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna farmakokinētikas raksturlielumi, to ievadot drīz pēc docetaksela ievadīšanas, ir līdzīgi kā gadījumā, kad ievadīts tikai cisplatīns.

Cisplatīns un 5-fluoruracils

Kombinēta docetaksela, cisplatīna un 5-fluoruracila lietošana 12 pacientiem ar norobežotiem audzējiem neietekmēja atsevišķu zāļu farmakokinētiku.

Prednizons un deksametazons

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīta prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku.

Prednizons

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

In vitro mutagēnas īpašības docetaksels uzrāda mikro kodolu un hromosomu aberācijas testos ar CHO-K1 šūnām, kā arī *in vivo* mikro kodolu testos ar pelēm. Tomēr tas neveicina mutagenitāti Ames testā vai CHO/HGPRT gēnu mutācijas analīzē. Rezultāti atbilst docetaksela farmakoloģiskajai aktivitātei.

Nevēlamā iedarbība uz sēkliniekiem, kas novērota toksicitātes pētījumos ar grauzējiem, liecina, ka docetaksels var negatīvi ietekmēt vīriešu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts
Polisorbāts 80
Citronskābe (pH regulēšanai).

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
12 mēneši

Pēc flakona atvēršanas

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja šķīdums netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Pēc pievienošanas infūzijas maisa saturam

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos, un pagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Tiklīdz zāles atbilstoši ieteikumiem ir ievadītas PVH nesaturošā infūzijas maisā, docetaksela infūzijas šķīdums, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C, ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozas infūzijas ievadīšanai).

Turklāt atbilstoši ieteikumiem PVH nesaturošā infūzijas maisā pagatavotā infūzijas šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas laika gaitā var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml 1. klases caurspīdīgs stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni, alumīnija blīvējumu un noraujamu plastmasas vāciņu, flakons satur 4 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Kārbā pa 1 vai 5 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Docetaxel Mylan ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot ar tiem darbības, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdsus.

Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai šķīdums infūzijām nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai šķīdums infūzijām nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

Šķīduma infūzijām pagatavošana

Pacientam nepieciešamās devas iegūšanai var būt nepieciešami vairāki flakoni.

Izmantojot graduētas šļirces ar adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu mg, no atbilstoša daudzuma flakonu ar koncentrātu šķīduma pagatavošanai aseptiski paņem nepieciešamo tilpumu, kas satur 20 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 7 ml docetaksela koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Nepieciešamo koncentrāta tilpumu ievada 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar 5% glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām.

Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

Šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, temperatūrai infūzijas maisā nepārsniedzot 25⁰C, tas jālieto normālos apgaismojuma apstākļos, ieskaitot arī vienu stundu, kad tiek veikta infūzija pacientam.

Kā visas parenterāli ievadāmas zāles Docetaxel Mylan koncentrāts šķīduma pagatavošanai vai atšķaidītais infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Ja šķīdumā ir nogulsnes, tas jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/748/003 – 1 flakons
EU/1/11/748/004 – 5 flakoni

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: Jan 31, 2012

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg docetaksela (*Docetaxelum*) (bezūdens formā).

Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 200 mg docetaksela.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 395 mg bezūdens etilspirta.

Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 3.95 g bezūdens etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā .

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir gaiši dzeltens vai brūngani dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts dziedzera vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientēm ar:

- operējamu krūts dziedzera vēzi ar metastāzēm limfmezglos;
- operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos.

Adjuvantu terapiju atļauts veikt tikai tām pacientēm ar operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras saskaņā ar starptautiski noteiktajiem standartiem attiecībā uz primāro agrīna krūts dziedzera vēža ārstēšanu ir piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Docetaxel Mylan kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šai slimībai.

Docetaxel Mylan monoterapijā ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastatisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastatiskas slimības ķīmijterapiju.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšņu plaušu vēzis

Docetaxel Mylan ir indicēts pacientiem ar lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšņu plaušu vēzi pēc neveiksmīgas iepriekš saņemtas ķīmijterapijas.

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pacientiem ar nerezecējamu, lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšņu plaušu vēzi, kuri iepriekš nav saņēmuši šīs slimības ķīmijterapiju.

Priekšdziedzera vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem ar hormonrefraktāru metastatisku priekšdziedzera vēzi.

Kuņģa adenokarcinoma

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastatisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma daļas adenokarcinomu, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastatiskas slimības ārstēšanai.

Galvas un kakla vēzis

Docetaxel Mylan kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts indukcijas terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Docetakselu drīkst ievadīt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt apakšpunktu 6.6.).

Ieteicamā deva

Krūts dziedzera, nesīkšņu plaušu, kuņģa un galvas un kakla vēža ārstēšanai, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīda lietošanu, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt apakšpunktu 4.4.). Lai mazinātu hematoloģiskas toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G–KSF.

Priekšdziedzera vēža premedikācijas režīms perorālai deksametazona lietošanai ir 8 mg 12 stundas,

3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas, vienlaicīgi lietojot prednizonu vai prednizolonu (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar un bez metastāzēm limfmezglos adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m², ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m² doksorubicīna un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi docetaksela ieteicamā deva monoterapijā ir 100 mg/m². Pirmās izvēles terapijā docetakselu (75 mg/m²) ievada kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m²).

Lietojo kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m² ik pēc 3 nedēļām; trastuzumabu ievada reizi nedēļā. Pivotalajā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba

infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m² ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m² ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi, ir ieteicams devu režīms, kad pēc 75 mg/m² docetaksela ievadīšanas tūlīt ievada 75 mg/m² cisplatīna 30 līdz 60 minūšu laikā. Terapijai pēc neveiksmīgas iepriekšējās ārstēšanas ar platīna grupas preparātiem ieteicamā deva ir 75 mg/m² monoterapijā.

Priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m². Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā lieto ilgstoši (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m², ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m² cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m² 5–fluoruracila dienā, ko ievada 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā 5 dienas ilgi, sākot no cisplatīna infūzijas beigām. Terapija jāatkārto ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un nepieciešamā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G–KSF (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

Galvas un kakla vēzis

Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un jānodrošina atbilstoša hidratācija (pirms cisplatīna lietošanas un pēc tās). Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G–KSF. Visi pacienti TAX 323 un TAX 324 pētījumu docetaksela grupās saņēma profilaktiski antibiotikas.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)
Neoperējama progresējoša galvas un kakla plakanšūnu vēža (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5–fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m² dienā piecas dienas. Šādu shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.
- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Pacientu ar lokāli progresējošu (tehniski nerezecējamu, ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un ar orgāna saglabāšanas mērķi) galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam lietojot cisplatīnu 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas infūzijas veidā un pēc tam nepārtrauktas infūzijas veidā laikā no 1. līdz 4. dienai ievadot 5–fluoruracilu 1000 mg/m² dienā. Šo shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem ķīmijterapija un staru terapija.

Par cisplatīna un 5–fluoruracila devas pielāgošanu lasiet atbilstošos zāļu aprakstos.

Devas korekcija terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo leukocītu skaits ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk.

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu mazāku par 500 šūnas/mm³ ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā,

docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m² līdz 75 mg/m² un/vai no 75 līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

Attiecībā uz pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC shēmu), jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G–KSF. Pacientēm ar febrilu neitropēniju un/vai neitropēnisku infekciju visos nākamajos ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 60 mg/m² (skatīt apakšpunktu 4.4. un 4.8.). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m².

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri terapijas sākumā saņēmuši 75 mg/m² docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnām/mm³, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju, kā arī pacientiem ar smagām nehematoloģiskām toksicitātes izpausmēm nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Cisplatīna devas korekcijas iespējas skatīt atbilstošā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

- kapecitabīna devas modifikācijas skatīt attiecīgajā kapecitabīna zāļu aprakstā;
- pacientiem, kuriem pirmo reizi attīstās 2. pakāpes toksicitātes izpausmes, kas saglabājas līdz nākamajam docetaksela/kapecitabīna terapijas kursam, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei un pēc tam ievada 100% devu;
- pacientiem, kuriem jebkurā terapijas cikla laikā 2. pakāpes toksicitāte attīstās otrreiz vai pirmo reizi novēro 3. pakāpes toksicitāti, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei un pēc tam atsāk terapiju ar docetakselu 55 mg/m²;
- jebkuru turpmāku toksicitātes vai jebkuras 4. pakāpes toksicitātes izpausmes gadījumā docetaksela lietošana ir jāpārtrauc.

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G–KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāsamazina no 60 līdz 45 mg/m². 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits – līdz > 100 000 šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu (5–FU), ir šādas:

Toksicitāte	Devas korekcija
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: maziniet 5–FU devu par 20%. Otrā reize: tad maziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: maziniet docetaksela un 5–FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.
3. pakāpes stomatīts/mukozīts	Pirmā reize: maziniet 5–FU devu par 20%. Otrā reize: pārtrauciet tikai 5–FU lietošanu (visos turpmākajos ciklos). Trešā reize: maziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes stomatīts/mukozīts	Pirmā reize: pārtrauciet tikai 5–FU lietošanu (visos turpmākajos ciklos). Otrā reize: maziniet docetaksela devu par 20%.

Par cisplatīna un 5–fluoruracila devas korekcijām skatīt atbilstošos zāļu aprakstus.

Pivotālā SCCHN pētījumā pacientiem, kuriem radās komplikēta neitropēnija (tostarp ilgstoša neitropēnija, febrila neitropēnija vai infekcija), tika ieteikts lietots G–KSF, lai nodrošinātu profilaktisku aizsardzību (piemēram, 6. – 15. dienā) visos turpmākajos ciklos.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

Ievērojot docetaksela farmakokinētikas datus, kas iegūti, izmantojot monoterapijā 100 mg/m² devas, pacientiem, kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un sārmainās fosfatāzes koncentrācija vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² (skatīt apakšpunktu 4.4. un 5.2.). Tiem pacientiem, kuriem bilirubīns pārsniedz normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija serumā pārsniedz normas augstāko robežu vairāk nekā 3,5 reizes, kā arī sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augstāko robežu vairāk nekā 6 reizes, devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

Pediātriskā populācija

Docetaksela lietošanas drošums un efektivitāte 1 mēnesi līdz 18 gadus veciem bērniem, ārstējot nazofaringeālu karcinomu, vēl nav noteikta.

Izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu, docetaksels nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā tādu indikāciju kā krūts dziedzera vēzis, nesīkšūnu plaušu vēzis, priekšdziedzera vēzis, kuņģa karcinoma un galvas un kakla vēzis gadījumā.

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, nav speciālu norādījumu par lietošanu gados vecākiem pacientiem.

Izmantojot kombināciju ar kapecitabīnu, pacientiem vecumā no 60 gadiem, kapecitabīna sākotnējo devu ieteicams samazināt līdz 75% no parastās (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnas/mm³.

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.).

Ja kombinācijā ar docetakselu lieto citas zāles, arī to kontrindikācijas ir spēkā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstējot krūts dziedzera un nesīkšūnu plaušu vēzi, ja nav kontrindikāciju, dienu pirms docetaksela ievadīšanas var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem 3 dienas pa 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg 2 reizes dienā). Tas var samazināt šķidrums aiztures gadījumu biežumu un smaguma pakāpi, kā arī paaugstinātas jutības reakciju smagumu. Priekšdziedzera vēža gadījumā premedikācija ir perorāla deksametazona 8 mg deva 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Viszemākais neitrofilo leukocītu līmenis radās vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tas var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo leukocītu skaits atkal ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Ja docetaksela terapijas laikā novēro smagu neitropēniju (mazāk kā 500 šūnas/mm³ septiņas dienas vai ilgāk), nākamajos terapijas ciklos ieteicams samazināt preparāta devu vai izmantot attiecīgus simptomātiskus pasākumus atbilstoši ieteikumiem (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (TCF), febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija attīstījās retāk, ja pacienti profilaktiski saņēma G–KSF. Ar TCF ārstētiem pacientiem komplikētas neitropēnijas (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija un neitropēniska infekcija) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G–KSF. Pacienti, kas saņem TCF, rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.8.).

Ar docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda kombināciju (TAC) ārstētiem pacientiem febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija tika novērota retāk, ja viņi bija saņēmuši primāru profilaksi ar G–KSF. Lai pacientēm, kuras krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem adjuvantu terapiju ar TAC, mazinātu komplikētas neitropēnijas (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas) risku, jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G–KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jākontrolē (skatīt apakšpunktus 4.2. un 4.8.).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām. Īpaši tas nepieciešams pirmās un otrās infūzijas laikā. Pēc docetaksela infūzijas sākuma paaugstinātas jutības reakcijas var parādīties dažu minūšu laikā, tādēļ jābūt iespējai ārstēt hipotensiju un bronhospazmas. Gadījumā, ja paaugstinātas jutības reakcijas ir vieglas, kā apsārtums vai lokālas ādas reakcijas, pārtraukt terapiju nav nepieciešams. Tomēr, ja reakcijas ir smagas, kā smaga hipotensija, bronhospazmas vai ģeneralizēti izsitumi/apsārtums, docetaksela terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kuriem attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst.

Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Aprakstīti arī smagi simptomi, piemēram, izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Šķidrums aizture

Pacienti ar smagu šķidrums aizturi, piemēram, izsvīdumu pleirā, izsvīdumu perikardā vai ascītu, rūpīgi jānovēro.

Elpošanas traucējumi

Ziņots par akūtu respiratorā distresa sindromu, intersticiālu pneimoniju/pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, plaušu fibrozi un elpošanas mazspēju, kas var būt saistīti ar letālu iznākumu. Ziņots par starojuma izraisītu pneimonītu pacientiem, kuriem vienlaikus veic staru terapiju.

Ja rodas jauni plaušu simptomi vai esošo paasinājums, pacientus stingri jāuzrauga, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Kamēr noskaidro diagnozi, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri monoterapijā saņēma 100 mg/m² docetaksela un kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) koncentrācija serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un vienlaicīgi sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, smagu nevēlamu blakusparādību, tādu kā sepse, kuņģa–zarnu trakta asiņošana, kas var būt ar letālu iznākumu, febrila neitropēnija, infekcijas, trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m². Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Pacientiem, kuriem serumā bilirubīna koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 3,5 reizes un sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 6 reizes, docetaksela devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no pivotāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav pietiekamu datu par docetaksela lietošanu pacientiem ar izteikti traucētu nieru darbību.

Nervu sistēma

Attīstoties smagām perifērām neirotoksiskas dabas parādībām, nepieciešams samazināt preparāta devu (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Toksiska ietekme uz sirdi

Sirds mazspēja novērota pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, īpaši pēc antraciklīnu (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošas ķīmijterapijas. Tā var būt vidēji smaga vai smaga un ir bijusi saistīta ar nāves gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Ja pacienti ir kandidāti ārstēšanai ar docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, viņiem jāveic sirds pamatfunkciju novērtēšana. Sirds darbība jākontrolē arī turpmākā ārstēšanas laikā (piemēram, reizi trijos mēnešos), lai palīdzētu atklāt pacientus, kuriem var attīstīties sirds darbības traucējumi. Sīkāku informāciju skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Acu bojājumi

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar docetakselu, radās cistoīda makulāra tūska (CMT). Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilnīga oftalmoloģiska pārbaude. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar docetakselu jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi norādījumi

Gan vīriešiem, gan sievietēm terapijas laikā un vīriešiem ne mazāk kā 6 mēnešus pēc tās beigām jālieto kontracepcijas līdzekļi (skatīt apakšpunktu 4.6.).

Jāizvairās no vienlaicīgas docetaksela lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu un vorikonazolu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzera vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

Pacientēm, kurām rodas complicēta neitropēnija (ilgstoša neitropēnija, febrila neitropēnija vai infekcija), jāapsver G–KSF lietošana un devas samazināšana (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Kuņģa–zarnu trakta reakcijas

Tādi simptomi kā sāpes un jutīgums vēderā, drudzis, caureja ar neitropēniju vai bez tās var būt agrīnas nozīmīgas kuņģa–zarnu trakta toksicitātes izpausmes un tās nekavējoties jāizvērtē un jāārstē.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

Jānovēro, vai pacientiem terapijas laikā un novērošanas periodā neatīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi. Ir novērots, ka pacientēm ar krūts vēzi ar metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt apakšpunktu 4.8. un 5.1.).

Leikoze

Ar docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC) ārstētiem pacientiem vēlīnas mielodisplāzijas un mieloleikozes riska dēļ nepieciešama hematoloģiska novērošana.

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

Tā kā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (DFS) un kopējo dzīvildzi (OS), kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta (skatīt apakšpunktu 5.1.).

Gados vecāki pacienti

Dati par docetaksela lietošanu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu par 70 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežoti.

Priekšdziedzera vēža pētījumā no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija vecumā no 65 gadiem vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, pacientiem, kuri attiecīgo izmaiņu nagos gadījumu skaits bija lielāks nekā 10% pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem, salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Gadījumu skaits saistībā ar drudzi, caureju, anoreksiju un perifēru tūsku >10% vai vairāk pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem, salīdzinājumā ar jaunākiem par 65 gadiem.

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacienta III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu, 74 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 4 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Smagu nevēlamu blakusparādību rašanās biežums bija lielāks gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija, rašanās biežums (visām smaguma pakāpēm) bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Gados vecāki pacienti, kas tiek ārstēti ar TCF, rūpīgi jānovēro.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 50 tilp.% etilspirta (alkohola), proti, līdz 3,95 g flakonā, kas ir ekvivalents 100 ml alus vai 40 ml vīna vienā flakonā.

Kaitīgs alkoholiķiem.

Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Alkohola daudzums šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību.

Alkohola daudzums šajās zālēs var traucēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi *in vitro* liecina, ka docetaksela metabolismu sakarā ar iespējamu konkurējošu enzīmu inhibīciju var ietekmēt vienlaicīgi lietotas vielas, kas inducē, inhibē vai kuru metabolisma procesos iesaistīts citohroms P450–3A. Šādas vielas ir ciklosporīni, ketokonazols un eritromicīns. Rezultātā, sakarā ar nozīmīgas mijiedarbības iespēju, vienlaicīgi ārstējot pacientu ar iepriekš minētajām zālēm, jāievēro piesardzība.

Lietojot kombinācijā ar CYP3A4 inhibitoriem, var palielināties docetaksela blakusparādību risks pavājināta metabolisma dēļ. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola, itrakonazola, klaritromicīna, indinavīra, nefazodona, nelfinavīra, ritonavīra, sakvinavīra, telitromicīna un vorikonazola) vienlaicīgas lietošanas, nepieciešama stingra klīniska uzraudzība, un ārstēšanas laikā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru var būt lietderīga docetaksela devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Farmakokinētikas pētījumā ar septiņiem pacientiem docetaksela lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu rada nozīmīgu docetaksela klīrensa samazināšanos par 49%.

Docetaksela farmakokinētika prednizona klātbūtnē tika pētīta pacientiem ar metastatisku priekšdziedzera vēzi. Docetakselu metabolizē CYP3A4, bet prednizons, kā zināms, stimulē CYP3A4. Tika novērots statistiski nenozīmīgs prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku.

Docetaksels lielā mērā saistās ar olbaltumvielām (> 95%). Lai gan *in vivo* iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotām zālēm nav formāli pētīta, *in vitro* mijiedarbība ar zālēm, kas stipri saistās ar olbaltumvielām, piemēram, eritromicīnu, difenhidramīnu, propranololu, propafenonu, fenitoīnu, salicilātu, sulfametoksazolu un nātrija valproātu, neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Bez tam deksametazons neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmēja digitoksīna saistīšanos.

Docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda vienlaicīga lietošana neietekmēja to farmakokinētiku. Ierobežoti dati no viena nekontrolēta pētījuma liecināja par docetaksela un karboplatīna mijiedarbību. Kombinējot ar docetakselu, karboplatīna klīrenss bija par apmēram 50% lielāks par iepriekš karboplatīna monoterapijas gadījumā novēroto.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par docetaksela lietošanu grūtniecēm nav. Docetaksels ir embriotoksisks un fetotoksisks trušiem un žurkām, tas samazina žurku fertilitāti. Līdzīgi kā citu citotoksisku zāļu gadījumā, nozīmējot docetakselu grūtniecēm, tas var kaitēt auglim. Tādēļ docetakselu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kas saņem docetakselu, jāiesaka izvairīties no grūtniecības un, ja tas noticis, nekavējoties informēt ārstējošo ārstu.

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, bet, vai tas izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tādējādi, sakarā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām zīdainim, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Fertilitāte

Neklīniskos pētījumos docetakselam bijusi genotoksiska ietekme un tas var ietekmēt vīriešu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Tādēļ vīriešiem, ko ārstē ar docetakselu, ieteicams neradīt bērnu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās un pirms ārstēšanas konsultēties par spermās konservēšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

Nevēlamās blakusparādības, kas iespējami vai varbūtēji ir saistītas ar docetaksela lietošanu, ir novērotas:

- 1312 un 121 pacientam, kas saņēma attiecīgi 100 mg/m² un 75 mg/m² docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski svarīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);
- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski svarīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientam ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais Vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4), COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; vidējais dienu skaits līdz zemākajam neitrofilo leukocītu līmenim bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnām/mm³) vidējais ilgums bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem.

Lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu norādītas blakusparādības (visas pakāpes), par kurām ziņots vairāk nekā 10% gadījumu. Trastuzumaba kombinācijas grupā, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta nozīmīgu nevēlamu blakusparādību (40%, salīdzinot ar 31%) un 4. pakāpes nevēlamu blakusparādību (34%, salīdzinot ar 23%) sastopamība.

Lietošanai kombinācijā ar kapecitabīnu norādītas biežāk novērotās ar ārstēšanu saistītas blakusparādības (5% vai vairāk), par kurām ziņots 3. fāzes pētījumā krūts dziedzeru vēža slimniecēm, kurām bijusi neveiksmīga ārstēšana ar antraciklīnu (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti sākas dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākuma, un to smaguma pakāpe parasti ir viegla vai vidēja. Visbiežāk aprakstītie simptomi ir pietvīkums, izsitumi ar niezi vai bez tās, spiedoša sajūta krūšu kurvī, sāpes mugurā, elpas trūkums, drudzis vai drebuļi. Smagas reakcijas, kam raksturīga hipotensija un/vai bronhu spazmas vai vispārēji izsitumi/apsārtums (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, preparāta devu nepieciešams samazināt (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.). Vieglu vai vidēji smagu neirosensoru simptomu izpausmes raksturojas ar parestēziju, dizestēziju vai sāpēm, tostarp dedzinošu sajūtu. Neimotorās izpausmes galvenokārt raksturojas ar vājumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojamas ar izsitumiem, tostarp lokalizētiem izsitumiem, galvenokārt uz pēdām un plaukstām (tostarp smags plaukstu un pēdu sindroms), bet arī uz rokām, sejas un krūtim. Izsitumi bieži saistīti ar niezi. Izsitumi parasti radās nedēļu pēc docetaksela infūzijas. Retāk aprakstīti arī smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.). Smagas nagu slimības raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reakcijas infūzijas vietā parasti ir vieglas un izpaužas kā hiperpigmentācija, iekaisums, ādas apsārtums vai sausums, kā arī flebīts, ekstravazācija vai vēnas pietūkums.

Šķidrums aizture ietver šādus gadījumus: perifēra tūska un, retāk, izsvīdums pleirā, izsvīdums perikardā, ascīts un ķermeņa masas palielināšanās. Perifēra tūska parasti sākas apakšējās ekstremitātēs un var kļūt vispārēja ar ķermeņa masas palielināšanos par 3 kg vai vairāk. Šķidrums aiztures gadījumu biežums un smaguma pakāpe kumulē (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 100 mg/m² monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība(G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neuropātija (G3:4,1%); Perifēra motora neuropātija (G3/4: 4%); Garšas sajūtas izmaiņas(smagas 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; Hipertensija; Hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags 0,2%); Sāpes vēderā (smagas 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); Nagu bojājumi (smagi 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%); Astēnija (smaga: 11,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā; Nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (< 5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (< 4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (< 3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (< 2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 100 mg/m² monoterapijā krūts vēžaārstēšanai

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Reti: asiņošanas gadījumi, kas saistīti ar 3./4. pakāpes trombocitopēniju.

Nervu sistēmas traucējumi

Dati par parādību atgriezeniskumu pieejami par 35,3% pacientu, kuriem neirotoksiskas dabas simptomi attīstījās pēc terapijas ar docetakselu 100 mg/m² monoterapijā. Parādības spontāni izzuda 3 mēnešu laikā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti: pētījuma beigās viens neatgriezeniskas alopēcijas gadījums. 73% ādas reakciju bija atgriezeniskas 21 dienas laikā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vidējā kumulatīvā deva līdz terapijas beigām pārsniedza 1000 mg/m² un vidējais laiks līdz šķidrums aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidrums aizture pacientiem (vidējā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (vidējā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² monoterapijā nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); Anēmija (G3/4: 10,8%); Trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 0,8%)	Nagu bojājumi (smagi: 0,8%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 12,4%); Šķidruma aizture (smaga: 0,8%); Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); Stomatīts (G3/4: 7,8%); Caureja (G3/4: 6,2%) Vemšana (G3/4: 5%); Aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,4%); Ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); Šķidruma aizture (smaga: 1,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); Vemšana (G3/4: 7,6%); Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,7%); Ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidrums aizture: (smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatfosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 100 mg/m² kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Febrila neitropēnija (tostarp ar drudzi un antibiotiku lietošanu saistāma neitropēnija) vai neitropēniska sepse	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Parestēzija, galvassāpes, garšas sajūtas izmaiņas, samazināta jutība	
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana, konjunktivīts	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfātiskā tūska	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Deguna asiņošana, sāpes rīklē un balsenē, nazofaringīts, aizdusa, klepus, iesnas	
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums, stomatīts, dispepsija, sāpes vēderā	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija, eritēma, izsitumi, nagu bojājumi	
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, sāpes mugurā	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, perifera tūska, paaugstināta temperatūra, nogurums, gļotādas iekaisums, sāpes, gripai līdzīga saslimšana, sāpes krūtīs, drebuļi	Letarģija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 100 mg/m² kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

Sirds funkcijas traucējumi

Par simptomātisku sirds mazspēju ziņots 2,2% pacientu, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, salīdzinot ar 0% pacientu, kuriem lietoja tikai docetakselu. Docetaksela un trastuzumaba kombinācijas grupā 64% pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīna preparātu adjuvantas terapijas veidā, salīdzinot ar 55% docetaksela monoterapijas grupā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija, salīdzinot ar 22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot 100 mg/m², izraisa neitropēniju 97% pacientu, 76% pacientu 4. pakāpes neitropēniju, vērtējot pēc asins analīzes maksimālo izmaiņu brīdī. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Herceptin un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neitropēnijas/neitropēniskas sepses sastopamība (23%, salīdzinot ar 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: <1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); Anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4 : < 1%); Parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopēcija (G3/4: 6%); Nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; Eritematozi izsitumi (G3/4< 1%); Nagu krāsas izmaiņas; Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letarģija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); Aizdusa (G3/4: 0,6%); Klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); Caureja (G3/4: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidrums aizture (smaga 0,6%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ķībonis (G3/4: 0%); Neirotoksicitāte (G3/4: 0%); Somnolence (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiskā tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša: <3%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4: 0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

Nervu sistēmas traucējumi

Krūts vēža ar metastāzēm limfmezglos pētījumā (TAX316) tika konstatēts, ka 10 no 84 pacientēm, kurām ķīmijterapijas kurss beigās bija perifēra sensora neiropātija, tā turpinājās arī novērošanas periodā.

Sirds funkcijas traucējumi

TAX316 pētījumā 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā bija sastrēguma sirds mazspēja. Abās grupās visām pacientēm (izņemot vienu) SSM tika diagnosticēta vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanas perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas pacientes TAC grupā un četras pacientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Viena paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā un 645 no 736 pacientēm FAC grupā.

Novērošanas perioda beigās (faktiskais vidējais novērošanas ilgums 96 mēneši) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (4,2%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā tika ziņots, ka 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā alopēcija turpinājās novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši). Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Pētījuma TAX316 novērošanas periodā nepārejošu amenoreju novēroja 121 pacientei no 202 pacientēm ar amenoreju pēc ķīmijterapijas.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja bija novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) un turpinājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījumā TAX316 tika novērots, ka perifēra tūska turpinājās 19 no 119 TAC grupas pacientēm ar perifēru tūsku un 4 no 23 FAC grupas pacientēm ar perifēru tūsku.

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka limfātiska tūska, kas pēc ķīmijterapijas beigām TAC grupā radās piecām pacientēm, četrām pacientēm turpinājās, bet FAC grupā radās divām pacientēm, bet vienai turpinājās, un neizzuda novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši). Astēnija radās novērošanas periodā (vidējais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) un turpinājās 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 4 no 744 TAC grupas pacientēm un vienai no 736 FAC grupas pacientēm. Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm.

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 pacientēm TAC grupā. FAC grupā pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Turpmāk tabulā redzams, ka pēc tam, kad pētījuma GEICAM laikā TAC grupā primārā profilakse ar G–KSF kļuva obligāta, starp to saņēmušajām pacientēm samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas ar TAC ārstētajām pacientēm, kuras ir vai nav saņēmušas primāru profilaksi ar G–KSF (GEICAM 9805)

	Bez primāras profilakses ar G–KSF (n = 111) n (%)	Pēc primāras profilakses ar G–KSF (n = 421) n (%)
Neitropēnija (4. pakāpe)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrila neitropēnija	28 (25,2)	23 (5,5)
Neitropēniskas infekcijas	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniskas infekcijas (3. – 4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; Infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); Neitropēnija (G4: 83,2%); Trombocitopēnija (G4: 8,8%); Febrila neitropēnija	
Īmūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi Nervu sistēmas traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%) Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa –zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa –zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%);	Niezoši izsitumi (G3/4: 0,7%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,7%); Ādas lobīšanās (G3/4: 0%)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 19,0%); Drudzis (G3/4: 2,3%); Šķidruma aizture (smaga/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija radās attiecīgi 17,2% un 13,5% pacientu, neatkarīgi no G–KSF lietošanas. G–KSF tika lietots sekundārai profilaksei 19,3% pacientu (10,7% no cikliem). Febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija radās attiecīgi 12,1% un 3,4% pacientu, ja pacienti profilaktiski saņēma G–KSF, un 15,6% un 12,9% pacientu bez profilaktiskas G–KSF lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Docetaksels 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5–fluoruracilu galvas un kakla vēža gadījumā

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4:76,3%); Anēmija (G3/4:9,2%); Trombocitopēnija (G3/4:5,2%)	Febrila neitropēnija	
Īmūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; Perifēra sensora neiropatija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; Konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4:1,7%)	Aritmija (G3/4: 0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/ rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa–zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4: 0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%) Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%) Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidrums aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

Pēcreģistrācijas pieredze

Labdabīgi, laundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem un/vai staru terapiju ziņots par akūtu mieloleikozi un mielodisplastisku sindromu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ir aprakstīts kaulu smadzeņu darbības nomākums un citas hematoloģiskas dabas nevēlamas blakusparādības. Ziņots par diseminētu intravazālu koagulopātiju (DIK), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ziņots par dažiem anafilaktiska šoka gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu.

Nervu sistēmas traucējumi

Retos gadījumos novēroti ar docetaksela ievadīšanu saistīti krampji vai pārejošs samaņas zudums. Šīs reakcijas dažkārt novēro preparāta ievadīšanas laikā.

Acu bojājumi

Ļoti reti ir aprakstīti pārejoši redzes traucējumi (fotopsijas, mirgošana, skotomas), kas parasti radās preparāta infūzijas laikā un bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tie bija atgriezeniski un pārgāja pēc infūzijas pārtraukšanas. Ļoti reti ir aprakstīta acu asarošana ar vai bez konjunktivīta asaru kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārlieta asarošana. Ziņots par cistoīdas makulāras tūskas (CMT) gadījumiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem.

Ausu un labirinta bojājumi

Retos gadījumos ziņots par ototoksicitāti, dzirdes traucējumiem un/vai dzirdes zudumu.

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti ir aprakstīti akūta respiratorā distresa sindroma, intersticiālas pneimonijas/pneimonīta, intersticiālas plaušu slimības, plaušu fibrozes un elpošanas mazspējas (dažreiz ar letālu iznākumu) gadījumi. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem staru terapiju, retos gadījumos ziņots par staru terapijas izraisītu pneimonītu.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu rezultātā, kuņģa – zarnu trakta perforācija, išēmisks kolīts, kolīts un neitropēnisks enterokolīts. Reti aprakstīts ileuss un zarnu nosprostojums.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti ir aprakstīts hepatīts, dažreiz letāls, galvenokārt pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti retos gadījumos aprakstīta ādas sarkanā vilkēde un bullozi izsitumi, kā erythema multiformae, Stīvensa–Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze, kas saistīta ar docetaksela lietošanu. Dažos gadījumos ar šādu parādību attīstību var būt saistīti citi blakusapstākļi. Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ziņots par paliekošas alopēcijas gadījumiem.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ziņots par nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju. Apmēram 20% šo gadījumu nebija akūtas nieru mazspējas riska faktoru, piemēram, vienlaicīgi netika lietotas nefrotoksiskas zāles un nebija kuņģazarnu trakta traucējumu.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Šķidrums aizture nav bijusi saistīta ar akūtu oligūriju vai hipotensijas gadījumiem. Retos gadījumos novērota dehidratācija un plaušu tūska.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā dzīvībai svarīgās funkcijas. Pārdozēšanas gadījumā var sagaidīt nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos. Primārās gaidāmās pārdozēšanas izraisītās komplikācijas varētu izpausties kā kaulu smadzeņu darbības nomākums, perifēras neitoksicitātes izpausmes un gļotādu iekaisums. Konstatējot pārdozēšanu, pacientam iespējami drīz jāsaņem G–KSF terapija. Var veikt citus atbilstošus simptomātiskus pasākumus, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

Darbības mehānisms

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis, kas veicina tubulīna apvienošanās stabilos mikrokanālos un inhibē to šķelšanos, kā rezultātā izteikti samazinās brīvā tubulīna daudzums. Docetaksela saistība ar mikrokanāliem protošķiedru daudzumu neietekmē.

In vitro docetaksels pārtrauc mikrotubulu tīklu šūnās, kas ir būtiski šūnu vitālajām mitotiskajām un starpfāzes funkcijām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās analīzēs konstatēts, ka docetaksels *in vitro* ir citotoksisks pret dažādām peļu un cilvēka audzēju šūnu līnijām, kā arī nupat izoperētām cilvēka audzēja šūnām. Docetaksels sasniedz augstu koncentrāciju šūnās un ilgi uzturas tajās. Turklāt, docetaksels ir aktīvs pret dažām (bet ne visām) šūnu līnijām, ko iespējams noteikt ar p–glikoproteīnu, kas kodēts ar multizāļu rezistentu gēnu. *In vivo* docetaksela iedarbība nav atkarīga no ievadīšanas grafika un tam ir plaša spektra pretaudzēju aktivitāte pret eksperimentāliem progresējošiem peļu un cilvēka audzēju transplantātiem.

Klīniskie efektivitāte un drošums

Krūts dziedzera vēzis

Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija

Pacientes ar operējamu krūts dziedzera vēzi ar metastāzēm limfmezglos (TAX 316)

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzera vēzi un KPS \geq 80% 18 – 70 gadu vecumā. Pēc stratifikācijas atbilstoši pozitīvo limfmezglu skaitam (1 – 3, 4+), 1491 pacienti randomizēja docetaksela 75 mg/m² lietošanai 1 stundu pēc 50 mg/m² doksorubicīna un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšanas (TAC grupa) vai 50 mg/m² doksorubicīna ievadīšanai, kam seko 500 mg/m² fluoruracila un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšana (FAC grupa). Abas shēmas lietoja ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgas infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G–KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kurām radās komplikēta neitropēnija (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai infekcija). TAC grupas pacientes saņēma antibakteriālu terapiju profilaksei, lietojot 500 mg ciprofloksacīna iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu preparātu. Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar pozitīviem estrogēnu un/vai progesterona receptoriem saņēma 20 mg tamoksifēna dienā līdz 5 gadiem ilgi. Adjuvantu staru terapiju nozīmēja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacienšu, kas saņēma TAC, un 72% pacienšu, kas saņēma FAC.

Tika veiktas divas starpanalīzes un viena galīgā analīze. Pirmā starpanalīze bija plānota trīs gadus pēc datuma, kad pētījumā tika iekļauta puse dalībnieku. Otro starpanalīzi veica pēc tam, kad kopumā tika reģistrēti 400 dzīvildzes bez slimības pazīmēm gadījumi, kas atbilst vidējam novērošanas periodam 55 mēneši. Galīgo analīzi veica pēc tam, visas pacientes bija ieradušās savā 10. gada novērošanas vizītē (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas saistīts notikums vai ja viņu novērošana agrāk nebija pārtraukta). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības pazīmēm (DFS), bet sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS).

Galīgo analīzi veica pēc vidēji 96 mēnešus ilga faktiskā novērošanas perioda. Konstatēja nozīmīgi ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC, samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi

39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t. i., par 6% samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, salīdzinājumā ar FAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās kopējā dzīvildze (attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69%), t. i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ($p = 0,002$). Tā kā ieguvums, kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm un kopējo dzīvildzi nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

Kopumā pētījuma rezultāti liecina par pozitīvu ieguvuma/riska attiecību TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu.

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupas analizēja atbilstoši prospektīvi noteiktiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem:

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
		Riska attiecība *	95% TI	p =	Riska attiecība *	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits							
Kopā	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

*riska attiecība mazāka par 1 liecina, ka TAC ir saistīts ar ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm un ilgāku kopējo dzīvildzi, salīdzinot ar FAC.

Pacientes ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (GEICAM 9805)

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedera vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar *St. Gallen* 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2.–3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m² lielu docetaksela devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m² lielas doksorubicīna un 500 mg/m² lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m² lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m² liela fluoruracila un 500 mg/m² liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. Docetaksels tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G–KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G–KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt apakšpunktu 4.8.). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

Tika veikta viena primārā analīze un viena atjaunotā analīze. Primārā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija novērotas ilgāk par 5 gadiem (vidējais novērošanas laiks 77 mēneši). Atjaunotā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija piedalījušās 10 gadu (vidējais novērošanas laiks 10 gadi un 5 mēneši) novērošanas vizītē (ja vien nebija dzīvildze bez slimības progresēšanas vai novērošana iepriekš netika pārtraukta). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS) bija primārais mērķa kritērijs un kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) bija sekundārais mērķa kritērijs.

Vidējā novērošanas laikā - 77 mēnešos - tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC

ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (risika attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Vidējā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (risika attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Vidējā novērošanas laikā – 77 mēnešos - TAC grupā bija lielāka kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (risika attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), p = 0,29). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās. Vidējā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (risika attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)). Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

Pozitīva ieguvuma un risika attiecība TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu, palika nemainīga.

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas primārā analīzē (vidējais novērošanas laiks 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm, pētot krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos
(Ārstētās grupas analīzes rezultāti)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Risika attiecība*	95 % TI
Kopā	539	0,68	0,49 – 0,93
1. vecuma grupa			
< 50 gadi	260	0,67	0,43 – 1,05
≥50 gadi	279	0,67	0,43 – 1,05
2. vecuma grupa			
< 35 gadiem	42	0,31	0,11 – 0,89
≥35 gadiem	497	0,73	0,52 – 1,01
Hormonreceptoru statuss			
Negatīvs	195	0,7	0,45 – 1,1
Pozitīvs	344	0,62	0,4 – 0,97
Audzēja lielums			
≤2 cm	285	0,69	0,43 – 1,1
>2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
Histoloģiskā pakāpe			
1. pakāpe (tostarp arī nevērtētās pakāpes)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. pakāpe	216	0,77	0,46 – 1,3
3. pakāpe	259	0,59	0,39 – 0,9
Menopauzes statuss			
Pirms menopauzes	285	0,64	0,40 – 1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47 – 1,12

*risika attiecība (TAC/FAC), kas mazāka par 1, norāda, ka TAC lietošana ir saistīta ar lielāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm nekā FAC lietošana.

Tika veikta pētnieciska apakšgrupu analīze par dzīvildzi bez slimības pazīmēm pacientēm (ITT populācijā), kuras atbilda 2009. g. *St. Gallen* ķīmijterapijas kritērijiem. Turpmāk parādīti rezultāti

	TAC	FAC	Riska attiecība (TAC/FAC)	
Apakšgrupas	(n=539)	(n=521)	(95% TI)	p vērtība
Atbilst relatīvajām ķīmijterapijas indikācijām ^a				
Nē	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Jā	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

^a ER/PR negatīvs vai 3. pakāpes vai audzēja lielums > 5 cm

Aprēķinot riska attiecību, tika izmantots Koksas proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

Docetaksels monoterapijā

Ir veikti divi randomizēti III fāzes salīdzinoši docetaksela pētījumi, kas ietvēra 326 un 392 pacientes ar krūts dziedera vēzi, kas bija neveiksmīgi ārstētas attiecīgi ar alkilējošajiem un antraciklīna grupas preparātiem. Pacientes ar trīs nedēļu intervālu saņēma ieteikto preparāta devu – 100 mg/m².

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, p = 0,38) vai laiku līdz progresēšanai (27 nedēļas docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, p = 0,54),

docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (52%, salīdzinot ar 37%, p = 0,01) un saīsina laika periodu līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas, salīdzinot ar 23 nedēļām, p = 0,007). Trim pacientēm (2%), kas saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidrumsa aizturi, kamēr 15 pacientēm (9%), kas saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoksicitāti (trīs nāvējošas sirds mazspējas gadījumi).

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar antraciklīna grupas preparātiem, docetakselu salīdzināja ar mitomicīna C un vinblastīna kombināciju (12 mg/m² ik pēc 6 nedēļām un 6 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (33%, salīdzinot ar 12%, p < 0,0001), pagarina laika periodu līdz progresēšanai (19 nedēļas, salīdzinot ar 11 nedēļām, p = 0,0004) un palielina kopējo dzīvildzi (11 mēneši, salīdzinot ar 9 mēnešiem, p = 0,01).

Šo divu III fāzes pētījumu laikā novērotais docetaksela drošuma profils atbilst II fāzes pētījumu laikā novērotajam drošuma profilam (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m³ 1 stundu ilgās infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m² 3 stundu ilgās infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām. Neietekmējot primāro mērķa kritēriju –kopējo atbildes reakciju (32%, salīdzinot ar 25%, p = 0,10), docetaksels palielināja vidējo laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; p < 0,01) un vidējo dzīvildzi (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; p = 0,03).

3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts III fāzes pētījums, kas ietvēra 429 pacientes ar metastatisku audzēju, kas iepriekšēju terapiju nebija saņēmušas. Izmantoja doksorubicīnu (50 mg/m²) kopā ar docetakselu (75 mg/m²) (AT kombinācija), ko salīdzināja ar doksorubicīna (60 mg/m²) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (AC kombinācija). Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc trīs nedēļām.

- AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, laiks līdz progresēšanai (TTP) bija ievērojami ilgāks, $p = 0,0138$. Vidējais laiks līdz progresēšanai bija 37,3 nedēļas (95% TI: 33,4 – 42,1) AT kombinācijas gadījumā un 31,9 nedēļas (95% TI: 27,4 – 36,0) – AC kombinācijas gadījumā.
- Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, bija ievērojami augstāks, $p = 0,009$. Kopējā atbildes reakcija AT kombinācijas gadījumā bija 59,3% (95% TI: 52,8 – 65,9), salīdzinot ar AC kombināciju, kad kopējā atbildes reakcija bija 46,5% (95% TI: 39,8 – 53,2).

Šajā pētījumā AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, novēroja biežākus smagas neitropēnijas (90%, salīdzinot ar 68,6%), febrilas neitropēnijas (33,3%, salīdzinot ar 10%), infekciju (8%, salīdzinot ar 2,4%), caurejas (7,5%, salīdzinot ar 1,4%), astēnijas (8,5%, salīdzinot ar 2,4%) un sāpju (2,8%, salīdzinot ar 0%) gadījumus. No otras puses, AC kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AT kombināciju, novēroja biežākus smagas anēmijas (15,8%, salīdzinot ar 8,5%) gadījumus un, turklāt, biežākus smagas kardiotoxicitātes gadījumus: sastrēguma sirds mazspēju (3,8%, salīdzinot ar 2,8%), absolūtu KKIF samazināšanos par $\geq 20\%$ (13,1%, salīdzinot ar 6,1%), absolūtu KKIF samazināšanos par $\geq 30\%$ (6,2%, salīdzinot ar 1,1%). Toksicitātes izraisītus nāves gadījumus novēroja 1 pacientei AT kombinācijas gadījumā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC kombinācijas gadījumā (1 – sakarā ar septisku šoku un 3 – sakarā ar sastrēguma sirds mazspēju).

Abos gadījumos dzīves kvalitātes, ko vērtēja pēc EORTC anketas, rādītāji ir salīdzināmi un stabili gan terapijas, gan novērošanas laikā.

Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastatisku krūts dziedzeru vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastatiskas slimības ķīmijterapiju. 186 pacientes randomizēja docetaksela (100 mg/m²) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu ¹ n = 92	Docetaksels ¹ n = 94
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	61% (50–71)	34% (25–45)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēneši) (95% TI)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
Vidējais TTP (mēneši) (95% TI)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	30,5 ² (26,8–ne)	22,1 ² (17,6–28,9)

TTP = laiks līdz progresēšanai; “ne” nozīmē, ka to nevar aprēķināt vai tas vēl nebija sasniegts.

¹Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, pacienti, kuriem nozīmēta ārstēšana)

²Aprēķinātā vidējā dzīvildze.

Docetaksels kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientiem randomizēti nozīmēja docetakselu (75 mg/m^2 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m^2 divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). 256 pacientiem randomizēti nozīmēja tikai docetakselu (100 mg/m^2 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ($p = 0,0126$). Vidējā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējā objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ($p = 0,0058$). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ($p < 0,0001$). Vidējais laika posms līdz progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Pacienti, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju kopā ar staru terapiju vai bez tās

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laiks līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m^2 docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%).

Pacientiem, ko ārstēja ar docetakselu (75 mg/m^2), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), nemorfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ($p = 0,06$) vai staru terapijas ($p < 0,01$).

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet vidējais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

Docetaksels kombinācijā ar platīna grupas preparātiem pacientiem, kuri ķīmijterapiju iepriekš nav saņēmuši

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacientiem ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, randomizēti nozīmēja vienu no sekojošiem terapijas režīmiem: docetaksels (T) 75 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m^2 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC $6 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$) līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām; vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m^2 , pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m^2 cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, vidējo laiku līdz slimības progresēšanai un atbildes reakcijas rādītāju divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

	TCis n =408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais mērķa kritērijs): Vidējā dzīvildze (mēneši)	11,3	10,1	Riska attiecība: 1,122 [97,2% TI: 0,937; 1,342]*
1 gada dzīvildze (%)	46	41	Terapijas atšķirība: 5,4% [95% TI: -1,1; 12,0]
2 gadu dzīvildze (%)	21	14	Terapijas atšķirība: 6,2% [95% TI: 0,2; 12,3]
Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

* : koriģēts daudzkārtējiem salīdzinājumiem un pielāgots stratifikācijas faktoriem (slimības stadija un terapijas veikšanas reģions), pamatojoties uz vērtējamo pacientu grupu.

Sekundārie mērķa kritēriji ietver sāpju izmaiņas, kopējo dzīves kvalitātes vērtējumu pēc *EuroQoL -5D*, plaušu vēža simptomu skalas un vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc Karnovska (*Karnofsky performance status*) pārmaiņas. Šo mērķa kritēriju rezultāti apstiprina primāro mērķa kritēriju rezultātus.

Docetaksela/karboplatīna kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar references terapijas shēmu ar VCis, ne līdzvērtīga, ne arī zemāka efektivitāte nav pierādīta.

Priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar hormonrefraktāru metastatisku priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā multicentru III fāzes pētījumā. Kopumā 1006 pacienti ar KPS \geq 60 tika randomizēti šādās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m² katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m² vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas;
- mitoksantrons 12 mg/m² katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

Visās trīs grupās ilgstoši lietoja kombināciju ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā.

Pacientiem, kuri terapijā saņēma docetakselu katru trešo nedēļu, tika pierādīta būtiski garāka kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar pacientiem, kuri terapijā saņēma mitoksantronu. Dzīvildzes pagarināšanās docetaksela iknedēļas grupā nebija statistiski būtiska salīdzinājumā ar mitoksantrona kontroles grupu. Efektivitātes galarezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti sekojošā tabulā:

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	335	334	337
Vidējā dzīvildze (mēneši)	18,9	17,4	16,5
95% TI	(17,0 –21,2)	(15,7 –19,0)	(14,4 –18,6)
Riska attiecība	0,761	0,912	—
95% TI	(0,619 –0,936)	(0,747 –1,113)	—
p vērtība [†] *	0,0094	0,3624	—
Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas rādītājs (%)	45,4	47,9	31,7
95% TI	(39,5 –51,3)	(41,9 –53,9)	(26,4 –37,3)
p vērtība *	0,0005	<0,0001	—
Pacientu skaits	153	154	157
Sāpju atbildes reakcijas rādītājs (%)	34,6	31,2	21,7
95% TI	(27,1 –42,7)	(24,0 –39,1)	(15,5 –28,9)
p vērtība *	0,0107	0,0798	—

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	141	134	137
Audzēja atbildes reakcijas rādītājs (%)	12,1	8,2	6,6
95% TI	(7,2 –18,6)	(4,2 –14,2)	(3,0 –12,1)
p vērtība *	0,1112	0,5853	– –

[†] stratificēts *log rank* tests

*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Ņemot vērā, ka, lietojot docetakselu katru nedēļu, drošuma profils ir labāks nekā lietojot docetakselu ik pēc 3 nedēļām, iespējams, ka noteiktam skaitam pacientu docetaksela lietošana katru nedēļu var būt lietderīga.

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

Kuņģa adenokarcinoma

Tika veikts daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastatisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši metastatiskas slimības ķīmijterapiju. Kopumā 445 pacienti ar KPS > 70 tika ārstēti vai nu ar docetakselu (T) (75 mg/m² 1. dienā) kombinācijā ar cisplatīnu (C) (75 mg/m² 1. dienā) un 5–fluoruracilu (F) (750 mg/m² dienā 5 dienas ilgi) vai cisplatīnu (100 mg/m² 1. dienā) un 5–fluoruracilu (1000 mg/m² dienā 5 dienas ilgi). Terapijas cikla ilgums bija 3 nedēļas TCF grupai un 4 nedēļas CF grupai. Vidējais ciklu skaits uz pacientu bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz progresēšanai (TTP). Progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1% un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

Mērķa kritērijs	TCF n = 221	CF n = 224
Vidējais TTP (mēneši) (95% TI)	5,6 (4,86 –5,91)	3,7 (3,45 –4,47)
Riska attiecība (95% TI) * p vērtība	1,473 (1,189 –1,825) 0,0004	
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	9,2 (8,38 –10,58)	8,6 (7,16 –9,46)
2 gadu vērtējums (%)	18,4	8,8
Riska attiecība (95% TI) * p vērtība	1,293 (1,041 –1,606) 0,0201	
Kopējā atbildes reakcija (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p vērtība	0,0106	
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9

*Nestratificēts *log rank* tests

Apakšgrupu (pēc vecuma, dzimuma un rases) analīzes liecināja par labu TCF grupai, salīdzinot ar CF grupu.

Dzīvildzes papildu analīzes, ko veica ar vidējo novērošanas periodu 41,6 mēnešus, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārkumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārkums pār CF.

Kopumā dzīves kvalitātes (QoL) un klīniskā ieguvuma rezultāti liecināja par izteiktāku uzlabošanos TCF grupā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar TCF, bija ilgāks laiks līdz galējas vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās brīdim par 5% atbilstoši QLQ –C30 anketai ($p = 0,0121$) un ilgāks laiks līdz galējas Karnofska funkcionālā stāvokļa (Karnofsky performance status) pasliktināšanās ($p=0,0088$) brīdim, salīdzinot ar CF ārstētiem pacientiem.

Galvas un kakla vēzis

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX 323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² un pēc tam cisplatīnu (P) 75 mg/m², un pēc tam 5–fluoruracilu (F) 750 mg/m² dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par 25%) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² un pēc tam 5–fluoruracilu (F) 1000 mg/m² dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par 25 % vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli –reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy – 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66 – 70 Gy), vai paātrinātās/hiperfrakcionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfrakcionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija – pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem – ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez progresēšanas (PFS) – TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā – $p = 0,0042$ (vidējā PFS: attiecīgi 11,4, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem) ar vidējo novērošanas laiku 33,7 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (vidējā OS: attiecīgi 18,6, salīdzinot ar 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos, $p = 0,0128$. Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5 –FU n = 177	Cis + 5 –FU n = 181
Vidējā dzīvildze bez progresēšanas (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1 –14,0)	8,3 (7,4 –9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI) *p vērtība	0,70 (0,55 –0,89) 0,0042	
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	18,6 (15,7 –24,0)	14,5 (11,6 –18,7)
Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	0,72 (0,56 –0,93) 0,0128	

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5 –FU n = 177	Cis + 5 –FU n = 181
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p vērtība	67,8 (60,4 –74,6)	53,6 (46,0 –61,0)
	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95% TI) ***p vērtība	72,3 (65,1 –78,8)	58,6 (51,0 –65,8)
	0,006	
Vidējais atbildes reakcijas ilgums uz Ķīmijterapiju ± staru terapiju (mēneši) (95% TI) Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	n = 128 15,7 (13,4 –24,6)	n = 106 11,7 (10,2 –17,4)
	0,72 (0,52 –0,99) 0,0457	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 5 –FU

*Cox modelis (korigējot attiecībā uz primāro audzēja lokalizāciju, T un N klīnisko stadiju un PSWHO)

**Log rank tests

*** Chi kvadrāta tests

Dzīves kvalitātes raksturlielumi

TPF ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgi mazāku vispārējā veselības punktu skaita samazinājumu nekā tiem, kurus ārstēja ar PF (p = 0,01, izmantojot EORTC QLQ –C30 skalu).

Klīniskā ieguvuma raksturlielumi

Vispārējā stāvokļa skalas galvas un kakla (PSS–HN) apakšskalas, kas izstrādāta, lai noteiktu runas saprotamību, spēju ēst publiskā vietā un diētas atbilstību normai, rezultāti TPF grupā bija daudz labāki nekā PF grupā.

Vidējais laiks līdz pirmajam vispārējā stāvokļa pasliktināšanās brīdim pēc PVO novērtējuma TPF grupā bija daudz lielāks nekā PF grupā. Sāpju intensitātes punktu skaits ārstēšanas laikā uzlabojās abās grupās, kas liecina par adekvātu pret sāpju terapiju.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām grupām. Pētījuma populācija ietvēra pacientus ar tehniski nerezecējamu audzēju, pacientus ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un pacientus, kuru terapijas mērķis bija orgāna saglabāšana. Efektivitātes un drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5–fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5–fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT). Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot fracionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka

(log rank tests, p = 0,0058), nekā lietojot PF (vidējā OS: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēneši), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riska attiecība (HR) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), vidējais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un vidējās PFS uzlabošanas par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, HR bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; log rank tests p = 0,004. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis+5 –FU n = 255	Cis+5 –FU n = 246
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0 –NA)	30,1 (20,9 –51,5)
Riska attiecība (95% TI) *p vērtība	0,70 (0,54 –0,90) 0,0058	
Vidējā PFS (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3 –NA)	13,1 (10,6 –20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p vērtība	0,71 (0,56 –0,90) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p vērtība	71,8 (65,8 –77,2)	64,2 (57,9 –70,2)
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p vērtība	76,5 (70,8 –81,5)	71,5 (65,5 –77,1)
	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + fluoruracils

*nekorrigēts log rank tests

**nekorrigēts log rank tests, nekorrigēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

*** Chi kvadrāta tests, nekorrigēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

NP – nav piemērojams

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā vēža slimniekiem ievadot 20–115 mg/m² devas. Docetaksela farmakokinētikas profils nav atkarīgs no devas lieluma un tam ir trīs daļas. Izvades pusperiods, un fāzēs ir attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1 stunda. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas, kas ievadīta vienu stundu ilgās infūzijas veidā, tika panākta 3,7 g/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·μg/ml. Vidējās kopējā organisma klīrensa un izklijes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klīrensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Ar ^{14}C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža slimniekiem. Docetaksels pēc oksidatīviem tā struktūrā ietilpstošās terciārās butilēstera grupas vielmaiņas procesiem, kuros iesaistīts citohroms P450, septiņu dienu laikā no organisma izdalās gan ar urīnu, gan ar fēcēm. Aprēķināts, ka ar urīnu un fēcēm izdalās attiecīgi 6% un 75% ievadītā radioaktīvā izotopa daudzuma. Aptuveni 80% radioaktīvā izotopa, kas izdalīts no fēcēm, ir izvadīts pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais vielmaiņas produkts, trīs neaktīvi vielmaiņas produkti nelielā daudzumā un ļoti mazs daudzums preparāta neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela farmakokinētikas atkarība no pacientu grupām ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzami farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tam, kas bija gaidāms I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

Nelielam skaitam pacientu ($n = 23$), kuriem klīnisko bioķīmisko analīžu rezultāti liecināja par viegliem vai vidēja smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem (ALAT un ASAT pārsniedz normas augšējo robežu 1,5 reizes vai vairāk, pie kam sārmainās fosfatāzes normas augšējā robeža ir pārsniegta 2,5 reizes vai vairāk), kopējais organisma klīrenss samazinās vidēji par 27% (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Šķidrums aizture

Pacientiem ar vieglu vai vidējas smaguma pakāpes šķidrums aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidrums aizturi dati nav pieejami.

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

Izmantojot kombinēto terapiju, docetaksels doksorubicīna klīrensu un doksorubicinola (doksorubicīna vielmaiņas produkta) koncentrāciju plazmā neietekmē. Vienlaikus lietošana docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda farmakokinētiku neietekmēja.

Kapecitabīns

I fāzes pētījumos, kuros vērtēja, kā kapecitabīns ietekmē docetaksela farmakokinētiku un kā docetaksels ietekmē kapecitabīna farmakokinētiku, ne kapecitabīns docetaksela, ne docetaksels 5' -DFUR (nozīmīgākā kapecitabīna vielmaiņas produkta) farmakokinētikas parametrus (C_{\max} un AUC) neietekmēja.

Cisplatīns

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna farmakokinētikas raksturlielumi, to ievadot drīz pēc docetaksela ievadīšanas, ir līdzīgi kā gadījumā, kad ievadīts tikai cisplatīns.

Cisplatīns un 5-fluoruracils

Kombinēta docetaksela, cisplatīna un 5-fluoruracila lietošana 12 pacientiem ar norobežotiem audzējiem neietekmēja atsevišķu zāļu farmakokinētiku.

Prednizons un deksametazons

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīta prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku.

Prednizons

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

In vitro mutagēnas īpašības docetaksels uzrāda mikro kodolu un hromosomu aberācijas testos ar CHO-K1 šūnām, kā arī *in vivo* mikro kodolu testos ar pelēm. Tomēr tas neveicina mutagenitāti Ames testā vai CHO/HGPRT gēnu mutācijas analīzē. Rezultāti atbilst docetaksela farmakoloģiskajai aktivitātei.

Nevēlamā iedarbība uz sēkliniekiem, kas novērota toksicitātes pētījumos ar grauzējiem, liecina, ka docetaksels var negatīvi ietekmēt vīriešu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts
Polisorbāts 80
Citronskābe (pH regulēšanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
12 mēneši

Pēc flakona atvēršanas

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturs jāizlieto uzreiz pēc flakona atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

Pēc pievienošanas infūzijas maisā

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos un zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Pēc ievadīšanas PVH nesaturošā infūziju maisā atbilstoši ieteikumiem docetaksela šķīdums infūzijām ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu i.v. infūzijas ievadīšanai).

Pierādīts, ka pēc ieteikumiem pagatavots šķīdums infūzijām PVH nesaturošos maisos lietošanas laikā ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas laika gaitā var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot, un tas ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

15 ml caurspīdīga 1. kalses stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni, alumīnija blīvējumu un noraujamu plastmasas vāciņu satur 10 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Vienā kastītē ir 1 vai 5 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Docetaxel Mylan ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot ar tiem darbības, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdsus.

Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai šķīdums infūzijām nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai šķīdums infūzijām nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

Šķīduma infūzijām pagatavošana

Pacientam nepieciešamās devas iegūšanai var būt nepieciešami vairāki flakoni.

Izmantojot graduētas šļirces ar 21G adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu mg, no atbilstoša daudzuma flakonu ar koncentrātu šķīduma pagatavošanai aseptiski paņem nepieciešamo tilpumu, kas satur 20 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 7 ml docetaksela koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Nepieciešamo koncentrāta tilpumu ievada 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar 5% glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām.

Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

Šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, temperatūrai infūzijas maisā nepārsniedzot 25°C, tas jālieto normālos apgaismojuma apstākļos, ieskaitot arī vienu stundu, kad tiek veikta infūzija pacientam.

Kā visas parenterāli ievadāmas zāles Docetaxel Mylan koncentrāts šķīduma pagatavošanai vai atšķaidītais infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Ja šķīdumā ir nogulsnes, tas jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/748/005 - 1 flakons
EU/1/11/748/006 - 5 flakoni

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: Jan 31, 2012

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
Francija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojami.

- Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Nav piemērojami.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg docetaksela (bezūdens).
Viens flakons ar 1 ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts un citronskābe. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons ar 1 ml šķīduma
5 flakoni ar 1 ml šķīduma

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

Ar šļirci no flakona izvelciet nepieciešamo docetaksela koncentrāta daudzumu (20 mg/ml) un ievadiet tieši infūziju šķīdumā.

Vienreizējas lietošanas flakoni.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas lasīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/748/001 – 1 flakons
EU/1/11/748/002 – 5 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml sterils koncentrāts

docetaxelum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/ ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg docetaksela (bezūdens).
Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 80 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts un citronskābe. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons ar 4 ml
5 flakoni ar 4 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

Ar šļirci no flakona izvelciet nepieciešamo docetaksela koncentrāta daudzumu (20 mg/ml) un ievadiet tieši infūziju šķīdumā.

Vienreizējas lietošanas flakoni.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas lasīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/748/003 – 1 flakons
EU/1/11/748/004 – 5 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml sterils koncentrāts
docetaxelum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg/ 4 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

Viens ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela (bezūdens)
Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 200 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts un citronskābe. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons ar 10 ml
5 flakoni ar 10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

Ar šļirci no flakona izvelciet nepieciešamo docetaksela koncentrāta daudzumu (20 mg/ml) un ievadiet tieši infūziju šķīdumā.

Vienreizējas lietošanas flakoni.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C .

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/748/005 – 1 flakons
EU/1/11/748/006 – 1 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml sterils koncentrāts
Docetaxelum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg/ 10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Docetaxel Mylan 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Docetaxel Mylan 20 mg/ml un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Mylan 20 mg/ml lietošanas
3. Kā lietot Docetaxel Mylan 20 mg/ml
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Docetaxel Mylan 20 mg/ml
6. Iepakojuma saturs un citainformācija

1. Kas ir Docetaxel Mylan 20 mg/ml un kādam nolūkam tās lieto

Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

Docetaxel Mylan Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedzera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējoša krūts dziedzera vēža terapijai docetakselu var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā docetakselu var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai docetakselu var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai docetakselu var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastatiska kuņģa vēža ārstēšanai docetakselu lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai docetakselu lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Mylan 20 mg/ml lietošanas

Nelietojiet Docetaxel Mylan šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu Docetaxel Mylan sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras Docetaxel Mylan ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu Docetaxel Mylan. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas. Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc Docetaxel Mylan infūzijas, jo īpaši – alergiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) – vienu dienu pirms Docetaxel Mylan ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Docetaxel Mylan satur alkoholu. Pārrunājiet ar savu ārstu, ja Jums ir atkarība no alkohola vai aknu bojājums. Skatīt arī apakšpunktu „DOCETAXEL MYLAN satur alkoholu” turpmāk.

Citu zāles un Docetaxel Mylan

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jādara tāpēc, ka Docetaxel Mylan vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Docetaxel Mylan **NEDRĪKST** ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība un ārstēšanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo Docetaxel Mylan var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Ja lietojat Docetaxel Mylan, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja esat vīrietis un Jūs ārstē ar Docetaxel Mylan, Jums ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās un pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas konservēšanu, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Docetaxel Mylan satur alkoholu

Šīs zāles satur 50 tilp.% etilspirta (alkohola), proti, līdz 0,395 g flakonā, kas ir ekvivalents 10 ml alus vai 4 ml vīna flakonā.

Kaitīgs alkoholiķiem.

Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Alkohola daudzums šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību.

Alkohola daudzums šajās zālēs var pazemināt spējas vadīt transportlīdzekli vai lietot citus mehānismus.

3. Kā lietot Docetaxel Mylan 20 mg/ ml

Docetaxel Mylan Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Devu ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Ievadīšanas metode un ceļš

Docetaxel Mylan Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz Docetaxel Mylan Jūsu ārsts var mainīt preparāta devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemēt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša Docetaxel Mylan lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

Docetaxel Mylan nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze;
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana;
- drudzis vai drebuļi;
- sāpes mugurā;
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp Docetaxel Mylan infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus.

Ļoti bieži: (var rasties vairāk nekā 1 lietotājam no 10):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā ar infekcijām), kā arī trombocītu skaits;
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu;
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);

- bezmiegs;
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas ;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātas limfatiskās atces dēļ;
- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus;
- deguna asiņošana;
- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana (lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai);
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa);
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist;
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes;
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums;
- plauktu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums; vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 pacientiem):

- sēnīšu infekcija mutē (mutes dobuma kandidoze);
- atūdeņošanās;
- reibonis;
- dzirdes traucējumi;
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- sirds mazspēja;
- barības vada iekaisums;
- sausa mute;
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 pacientiem):

- ģībšana;
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā;
- resnās zarnas, tievo zarnu iekaisums; zarnu perforācija;
- asins recekļi.

Biežums nav zināms:

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska);
- nātrija līmeņa pazemināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontakinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Docetaxel Mylan 20 mg/ ml

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc Der.līdz: Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Flakona saturs jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja šķīdums netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Tiklīdz zāles atbilstoši ieteikumiem ir ievadītas PVH nesaturošā infūzijas maisā, docetaksela infūzijas šķīdums, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C, ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozas infūzijas ievadīšanai).

Turklāt atbilstoši ieteikumiem PVH nesaturošā infūzijas maisā pagatavotā infūzijas šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas laika gaitā var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas ir jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Docetaxel Mylan 20 mg/ ml satur

Aktīvā viela ir docetaksels. Viens ml docetaksela koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Viens flakons satur 20 mg docetaksela.

Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts un citronskābe.

Docetaxel Mylan 20 mg/ ml ārējais izskats un iepakojums:

Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir gaiši dzeltens līdzbrūngani dzeltens šķīdums. Koncentrāts tiek piegādāts caurspīdīga stikla flakonos ar gumijas aizbāzni un noraujamu plastmasas vāciņu.

Katrs flakons satur 1ml koncentrāta.

Katrā kārbā ir 1 vai 5 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

PAMĀCĪBA DOCETAXEL MYLAN KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI

Pirms Docetaxel Mylan infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu.

Ieteikumi drošai lietošanai

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot darbības ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Šķīduma sagatavošana intravenozai ievadīšanai

NELIETOJIET kopā ar šīm zālēm (Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kurš sastāv tikai no 1 flakona) citus docetaksela produktus, kuri sastāv no 2 flakoniem (koncentrāta un šķīdinātāja).

Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas jau ir gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

- Katrs flakons ir vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja to uzreiz neizlieto, par uzglabāšanas apstākļiem atbild lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki koncentrāta flakoni. Piemēram, 140 mg devai atbilst 7 ml docetaksela koncentrāta.
- Aseptiski izvelciet ar graduētu šļirci no flakona nepieciešamo daudzumu koncentrāta.

Docetaxel Mylan sastāvā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Pēc tam ar vienu injekciju (vienā paņēmienā) injicējiet koncentrātu 250 ml infūziju maisā vai pudelē, kas satur 5% glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.
- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos un aseptiskos apstākļos, un infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto uzreiz, par uzglabāšanas apstākļiem atbild lietotājs.
- Kad koncentrāts ir pievienots infūziju maisā ieteiktā veidā, docetaksela infūziju šķīdums ir stabils 6 stundas (ieskaitot vienu stundu intravenozas ievadīšanas), ja to uzglabā par 25°C zemākā temperatūrā.
- Turklāt atbilstoši ieteikumiem pagatavota infūziju šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte PVH nesaturošos maisos saglabājas līdz 48 stundām, ja uzglabā no 20C līdz 80C temperatūrā.
- Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.
- Tāpat kā visas parenetrāli ievadāmas zāles, infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Ja šķīdumam ir nogulsnes, tas jāiznīcina.

Iznīcināšana

Visi materiāli, kas izmantoti atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina atbilstoši vietējām standarta procedūrām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Lietošanas instrukcija: informācijai lietotājam

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml lietošanas
3. Kā lietot Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml un kādam nolūkam tās lieto

Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

Docetaxel Mylan Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedzera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējoša krūts dziedzera vēža terapijai docetakselu var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā docetakselu var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai docetakselu var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai docetakselu var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastatiska kuņģa vēža ārstēšanai docetakselu lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai docetakselu lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml lietošanas

Nelietojiet Docetaxel Mylan šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu Docetaxel Mylan sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras Docetaxel Mylan ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu Docetaxel Mylan. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas. Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc Docetaxel Mylan infūzijas, jo īpaši – alergiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) – vienu dienu pirms Docetaxel Mylan ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Docetaxel Mylan satur alkoholu. Pārrunājiet ar savu ārstu, ja Jums ir atkarība no alkohola vai aknu bojājums. Skatīt arī apakšpunktu „DOCETAXEL MYLAN satur alkoholu” turpmāk.

Citu zāles un Docetaxel Mylan

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jādara tāpēc, ka Docetaxel Mylan vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Docetaxel Mylan **NEDRĪKST** ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība un ārstēšanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo Docetaxel Mylan var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Ja lietojat Docetaxel Mylan, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja esat vīrietis un Jūs ārstē ar Docetaxel Mylan, Jums ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās un pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas konservēšanu, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Docetaxel Mylan satur alkoholu

Šīs zāles satur 50 tilp.% etilspirta (alkohola), proti, līdz 1,58 g flakonā, kas ir ekvivalents 40 ml alus vai 17 ml vīna flakonā.

Kaitīgs alkoholiķiem.

Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Alkohola daudzums šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību.

Alkohola daudzums šajās zālēs var pazemināt spējas vadīt transportlīdzekli vai lietot citus mehānismus.

3. Kā lietot Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Docetaxel Mylan Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Devu ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Ievadīšanas metode un ceļš

Docetaxel Mylan Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz Docetaxel Mylan Jūsu ārsts var mainīt preparāta devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemēt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša Docetaxel Mylan lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

Docetaxel Mylan nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana;
- drudzis vai drebuļi;
- sāpes mugurā;
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp Docetaxel Mylan infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus.

Ļoti bieži: (var rasties vairāk nekā 1 lietotājam no 10):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā ar infekcijām), kā arī trombocītu skaits;

- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu;
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- bezmiegs;
- nejutīgums, dirstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātas limfatiskās atteces dēļ;
- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus;
- deguna asiņošana;
- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana (lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai);
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa);
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist;
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes;
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums;
- plauktu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums; vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 pacientiem):

- sēnīšu infekcija mutē (mutes dobuma kandidoze);
- atūdeņošanās;
- reibonis;
- dzirdes traucējumi;
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- sirds mazspēja;
- barības vada iekaisums;
- sausa mute;
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 pacientiem):

- ģībšana;
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā;
- resnās zarnas, tievo zarnu iekaisums; zarnu perforācija;
- asins recekļi.

Biežums nav zināms:

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska);
- nātrija līmeņa pazemināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc Der.līdz: Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Flakona saturs jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja šķīdums netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Tiklīdz zāles atbilstoši ieteikumiem ir ievadītas PVH nesaturošā infūzijas maisā, docetaksela infūzijas šķīdums, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C, ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozas infūzijas ievadīšanai).

Turklāt atbilstošiem ieteikumiem PVH nesaturošā infūzijas maisā pagatavotā infūzijas šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas laika gaitā var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas ir jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml satur

Aktīvā viela ir docetaksels. Viens ml docetaksela koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Viens flakons satur 80 mg docetaksela.

Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts un citronskābe.

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml ārējais izskats un iepakojums:

Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir gaiši dzeltens līdz brūngani dzeltens šķīdums. Koncentrāts tiek piegādāts caurspīdīga stikla flakonos ar gumijas aizbāzni un noraujamu plastmasas vāciņu.

Katrs flakons satur 4 ml koncentrāta.

Katrā kārbā ir 1 vai 5 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs

69800 Saint Priest
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

PAMĀCĪBA DOCETAXEL MYLAN KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI

Pirms Docetaxel Mylan infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu.

Ieteikumi drošai lietošanai

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot darbības ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdsus.

Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Šķīduma sagatavošana intravenozai ievadīšanai

NELIETOJIET kopā ar šīm zālēm (Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kurš sastāv tikai no 1 flakona) citus docetaksela produktus, kuri sastāv no 2 flakoniem (koncentrāta un šķīdinātāja).

Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas jau ir gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

- Katrs flakons ir vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja to uzreiz neizlieto, par uzglabāšanas apstākļiem atbild lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki koncentrāta flakoni. Piemēram, 140 mg devai atbilst 7 ml docetaksela koncentrāta.
- Aseptiski izvelciet ar graduētu šļirci no flakona nepieciešamo daudzumu koncentrāta.

Docetaxel Mylan sastāvā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Pēc tam ar vienu injekciju (vienā paņēmienā) injicējiet koncentrātu 250 ml infūziju maisā vai pudelē, kas satur 5% glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.
- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos un aseptiskos apstākļos, un infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto uzreiz, par uzglabāšanas apstākļiem atbild lietotājs.
- Kad koncentrāts ir pievienots infūziju maisā ieteiktā veidā, docetaksela infūziju šķīdums ir stabils 6 stundas (ieskaitot vienu stundu intravenozas ievadīšanas), ja to uzglabā par 25°C zemākā temperatūrā.
Turklāt atbilstoši ieteikumiem pagatavota infūziju šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte PVH nesaturošos maisos saglabājas līdz 48 stundām, ja uzglabā no 2°C līdz 8°C temperatūrā.
Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.
- Tāpat kā visas parenetrāli ievadāmas zāles, infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Ja šķīdumam ir nogulsnes, tas jāiznīcina.

Iznīcināšana

Visi materiāli, kas izmantoti atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina atbilstoši vietējām standarta procedūrām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Lietošanas instrukcija: informācijai lietotājam

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml lietošanas
3. Kā lietot Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml un kādam nolūkam tās lieto

Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

Docetaxel Mylan Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedzera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējoša krūts dziedzera vēža terapijai docetakselu var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā docetakselu var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai docetakselu var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai docetakselu var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastatiska kuņģa vēža ārstēšanai docetakselu lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai docetakselu lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml lietošanas

Nelietojiet Docetaxel Mylan šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu Docetaxel Mylan sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras Docetaxel Mylan ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu Docetaxel Mylan. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas. Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamas pēc Docetaxel Mylan infūzijas, jo īpaši – alergiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) – vienu dienu pirms Docetaxel Mylan ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Docetaxel Mylan satur alkoholu. Pārrunājiet ar savu ārstu, ja Jums ir atkarība no alkohola vai aknu bojājums. Skatīt arī apakšpunktu „DOCETAXEL MYLAN satur alkoholu” turpmāk.

Citu zāles un Docetaxel Mylan

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jādara tāpēc, ka Docetaxel Mylan vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Docetaxel Mylan **NEDRĪKST** ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība un ārstēšanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo Docetaxel Mylan var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Ja lietojat Docetaxel Mylan, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja esat vīrietis un Jūs ārstē ar Docetaxel Mylan, Jums ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās un pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas konservēšanu, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Docetaxel Mylan satur alkoholu

Šīs zāles satur 50 tilp.% etilspirta (alkohola), proti, līdz 3,95 g flakonā, kas ir ekvivalents 100 ml alus vai 40 ml vīna flakonā.

Kaitīgs alkoholiķiem.

Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Alkohola daudzums šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību.

Alkohola daudzums šajās zālēs var pazemināt spējas vadīt transportlīdzekli vai lietot citus mehānismus.

3. Kā lietot Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml

Docetaxel Mylan Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Devu ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Ievadīšanas metode un ceļš

Docetaxel Mylan Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz Docetaxel Mylan Jūsu ārsts var mainīt preparāta devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša Docetaxel Mylan lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

Docetaxel Mylan nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze;
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana;
- drudzis vai drebuļi;
- sāpes mugurā;
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp Docetaxel Mylan infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus.

Ļoti bieži: (var rasties vairāk nekā 1 lietotājam no 10):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā ar infekcijām), kā arī trombocītu skaits;
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu;
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- bezmiegs;

- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātas limfatiskās attecēs dēļ;
- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus;
- deguna asiņošana;
- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana (lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai);
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa);
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist;
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes;
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums;
- plaukstu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums; vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 pacientiem):

- sēnīšu infekcija mutē (mutes dobuma kandidoze);
- atūdeņošanās;
- reibonis;
- dzirdes traucējumi;
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- sirds mazspēja;
- barības vada iekaisums;
- sausa mute;
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 pacientiem):

- ģībšana;
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā;
- resnās zarnas, tievo zarnu iekaisums; zarnu perforācija;
- asins recekļi.

Biežums nav zināms:

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska);
- nātrija līmeņa pazemināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, un flakona etiķetes pēc Der.līdz:..Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Flakona saturs jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja šķīdums netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Tiklīdz zāles atbilstoši ieteikumiem ir ievadītas PVH nesaturošā infūzijas maisā, docetaksela infūzijas šķīdums, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C, ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozas infūzijas ievadīšanai).

Turklāt atbilstoši ieteikumiem PVH nesaturošā infūzijas maisā pagatavotā infūzijas šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas laika gaitā var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas ir jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml satur

Aktīvā viela ir docetaksels. Viens ml docetaksela koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Viens flakons satur 200 mg docetaksela.

Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts un citronskābe.

Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml ārējais izskats un iepakojums

Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir gaiši dzeltens līdz vai brūngani dzeltens šķīdums. Koncentrāts tiek piegādāts caurspīdīga stikla flakonos ar gumijas aizbāzni un noraujamu plastmasas vāciņu.

Katrs flakons satur 10 ml koncentrāta.

Katrā kārbā ir 1 vai 5 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

PAMĀCĪBA DOCETAXEL MYLAN KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI

Pirms Docetaxel Mylan infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu.

Ieteikumi drošai lietošanai

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot darbības ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdsus.

Ja Docetaxel Mylan koncentrāts vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Šķīduma sagatavošana intravenozai ievadīšanai

NELIETOJIET kopā ar šīm zālēm (Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kurš sastāv tikai no 1 flakona) citus docetaksela produktus, kuri sastāv no 2 flakoniem (koncentrāta un šķīdinātāja).

Docetaxel Mylan koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas jau ir gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

- Katrs flakons ir vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja to uzreiz neizlieto, par uzglabāšanas apstākļiem atbild lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki koncentrāta flakoni. Piemēram, 140 mg devai atbilst 7 ml docetaksela koncentrāta.
- Aseptiski izvelciet ar graduētu šļirci no flakona nepieciešamo daudzumu koncentrāta.

Docetaxel Mylan sastāvā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Pēc tam ar vienu injekciju (vienā paņēmienā) injicējiet koncentrātu 250 ml infūziju maisā vai pudelē, kas satur 5% glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.
- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos un aseptiskos apstākļos, un infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto uzreiz, par uzglabāšanas apstākļiem atbild lietotājs.
- Kad koncentrāts ir pievienots infūziju maisā ieteiktā veidā, docetaksela infūziju šķīdums ir stabils 6 stundas (ieskaitot vienu stundu intravenozas ievadīšanas), ja to uzglabā par 25°C zemākā temperatūrā.
Turklāt atbilstoši ieteikumiem pagatavota infūziju šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte PVH nesaturošos maisos saglabājas līdz 48 stundām, ja uzglabā no 2°C līdz 8°C temperatūrā.
Docetaksela infūziju šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.
- Tāpat kā visas parenetrāli ievadāmas zāles, infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Ja šķīdumam ir nogulsnes, tas jāiznīcina.

Iznīcināšana

Visi materiāli, kas izmantoti atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina atbilstoši vietējām standarta procedūrām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.