

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Taxespira 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela (Docetaxelum) (trihidrāta veidā).

20mg/ 1 ml

Viens flakons ar 1 ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela.

80mg/ 4 ml

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 80 mg docetaksela.

120mg/6 ml

Viens flakons ar 6 ml koncentrāta satur 120 mg docetaksela.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

20mg/1 ml

Katrs 1 ml flakons ar koncentrātu satur 0,5 ml bezūdens etilspirtu (395 mg).

80mg/4 ml

Katrs 4 ml flakons ar koncentrātu satur 2 ml bezūdens etilspirtu (1580 mg).

120mg/6 ml

Katrs 6 ml flakons ar koncentrātu satur 3 ml bezūdens etilspirtu (2370 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Koncentrāts ir vāji dzeltens līdz brūngani dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts dziedzera vēzis

Taxespira 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 drīkst saņemt tikai tās pacientes ar operējamu krūts dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem standartiem attiecībā uz agrīna krūts dziedzeru vēža primāro terapiju ir piemērotas ķīmijterapija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Taxespira kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi ārstēšanai, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šīs slimības ārstēšanai.

Taxespira monoterapijā ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

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

Taxespira kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšņu plaušu vēzis

Taxespira ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastatisku nesīkšņu plaušu vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas iepriekš saņemtās ķīmijterapijas.

Taxespira kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts nerezecējama, lokāli progresējoša vai metastatiska nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju šīs slimības ārstēšanai.

Priekšdziedzera vēzis

Taxespira kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientu ar hormonrefraktāru metastatisku priekšdziedzera vēzi ārstēšanai.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

Taxespira 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 lietot tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, un to drīkst ievadīt tikai ārsta, kas specializējies pretvēža ķīmijterapijas lietošanā, uzraudzībā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteicamā deva

Krūts dziedzeru, nesīkšņu plaušu, kuņģa, galvas un kakla vēža gadījumā, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju ar perorāliem kortikosteroīdiem, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

Ja priekšdziedzera vēža ārstēšanai vienlaicīgi lieto prednizonu vai prednizolonu, ieteicamā premedikācijas shēma ir 8 mg 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā vienu reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar un bez metastāzēm limfmezglos adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m^2 , ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m^2 doksorubicīna un 500 mg/m^2 ciklofosfamīda ievadīšanas vienu reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī “Devas pielāgošana terapijas laikā”).

Pacientēm ar lokāli progresējošu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi ieteicamā docetaksela deva monoterapijā ir 100 mg/m^2 . Pirmās izvēles terapijā docetakselu (75 mg/m^2) ievada kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m^2).

Lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām; trastuzumabu ievada reizi nedēļā. Pivotalā 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/m^2 ik pēc trīs nedēļām kopā ar kapecitabīnu 1250 mg/m^2 divas reizes dienā (30 minūšu laikā 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, ieteicamā devu shēma ir 75 mg/m^2 docetaksela, tūlīt pēc tā ievadot 75 mg/m^2 cisplatīna 30 – 60 minūšu laikā. Terapijai pēc neveiksmīgas iepriekšējās ārstēšanas ar platīna grupas preparātiem ieteicamā deva ir 75 mg/m^2 monoterapijā.

Priekšdziedzera vēzis

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

Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m^2 , ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m^2 cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m^2 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 atbilstošā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G-KSF (skatīt arī “Devas pielāgošana terapijas laikā”).

Galvas un kakla vēzis

Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un jānodrošina atbilstošā 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 profilaktiski saņēma antibiotikas.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)
Neoperējama, lokāli progresējoša galvas un kakla plakanšūnu vēža (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5-fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m^2 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 pa 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 pielāgošana terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo leukocītu skaits ir > 1500 šūnām/mm³.

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu mazāku par 500 šūnām/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 adjuvanta terapija

Pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC), jāapsver primāra profilakse ar G-KSF. Pacientēm, kurām rodas febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva visos nākamajos ciklos jāsamazina līdz 60 mg/m² (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m².

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri sākotnēji 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 vai smagu nehematoloģisku toksicitāti nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Par cisplatīna devas pielāgošanu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

- Kapecitabīna devas pielāgošanu skatīt kapecitabīna zāļu aprakstā.
- Pacientiem, kuriem pirmo reizi attīstās 2. pakāpes toksicitāte, kas saglabājas līdz nākamajam docetaksela/kapecitabīna terapijas kursam, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei, un pēc tam terapiju atsāk ar 100% sākotnējo 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 terapiju atsāk 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 >1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits – līdz $> 100\,000$ šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteicamās devas pielāgošana toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šāda.

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

Informāciju par cisplatīna un 5-fluoruracila devas pielāgošanu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Centrālās SCCHN pētījumos pacientiem, kuriem radās komplikēta neitropēnija (tajā skaitā 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 darbības traucējumiem

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem, kas iegūti, lietojot 100 mg/m² docetaksela monoterapijā, pacientiem, kuriem transamināžu (AlAT un/vai AsAT) līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu un sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tiem pacientiem, kuriem bilirubīns pārsniedz normas augšējo robežu un/vai AlAT un AsAT līmenis serumā pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 3,5 reizes, kā arī sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 6 reizes, devu samazināt neiesaka un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts.

Lietojo kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem AlAT un/vai AsAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu un bilirubīna līmenis > 1 reizi pārsniedza normas augšējo robežu; šiem pacientiem devu samazināt neiesaka, un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Datu par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

Taxespira lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 18 gadiem nazofaringeālas karcinomas ārstēšanai, līdz šim nav pierādīti.

Izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu, Taxespira nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā tādu indikāciju kā krūts dziedzeru vēzis, nesīkšņu plaušu vēzis, priekšdziedzera vēzis, kuņģa karcinoma un galvas un kakla vēzis gadījumā.

Gados vecāki pacienti

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

Lietojo kombinācijā ar kapecitabīnu, pacientiem vecumā no 60 gadiem, kapecitabīna sākotnējo devu ieteicams samazināt par 75% (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

4.3. Kontrindikācijas

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

Pacienti, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnas/mm³.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo nav pieejami attiecīgi dati (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstējot krūts dziedera 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 divas 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 4.2. apakšpunktu).

Hematoloģija

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

Ja docetaksela terapijas laikā novēro smagu neitropēniju (mazāk kā 500 šūnas/mm³ septiņas dienas vai ilgāk), nākamajos terapijas ciklos ieteicams samazināt zāļu devu vai veikt attiecīgus simptomātiskas terapijas pasākumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC), febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija radās retāk, ja viņi bija profilaktiski saņēmuši G-KSF. Pacientēm, kuras krūts dziedera vēža ārstēšanai saņēma adjuvantu TAC terapiju komplikētas neitropēnijas (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G-KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

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, piemēram, apsārtums vai lokālas ādas reakcijas, pārtraukt terapiju nav nepieciešams. Tomēr, ja reakcijas ir smagas, piemēram, 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. Ziņots arī par tādiem smagiem simptomiem kā izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Pacienti ar smagu šķidruma 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, kuri vienlaicīgi saņem staru terapiju.

Ja rodas jauni vai pastiprinās esošie plaušu simptomi, pacienti rūpīgi jākontrolē, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Līdz diagnozes noskaidrošanai 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) līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu un vienlaicīgi sārmainās fosfatāzes līmenis serumā vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo 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. Tādēļ ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m². Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas cikla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem serumā bilirubīna līmenis pārsniedz normas augšējo robežu un/vai AlAT un AsAT līmenis pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 3,5 reizes un sārmainās fosfatāzes līmenis pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 6 reizes, docetaksela devu samazināt neiesaka un docetakselu lietot nedrīkst, ja vien tas nav absolūti indicēts.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem AlAT un/vai AsAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu un bilirubīna līmenis > 1 reizi pārsniedza normas augšējo robežu; šiem pacientiem devu samazināt neiesaka, un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts.

Datu par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Dati par docetaksela lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Nervu sistēma

Attīstoties smagai perifērai neitrotoksicitātei, nepieciešams samazināt zāļu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz sirdi

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

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

Acu bojājumi

Zināts, ka pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu, radās cistiska makulas 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 4.6. apakšpunktu).

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 zāles krūts dziedzera vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

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 dziedzera vēzi un metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Leikoze

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

Pacientes ar vairāk nekā 4 pozitīviem limfmezgliem

Tā kā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības simptomiem (DFS – *disease free survival*) un kopējo dzīvildzi (OS), kas novērots pacientēm ar vairāk nekā 4 pozitīviem limfmezgliem, nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar vairāk nekā 4 pozitīviem limfmezgliem, kuras saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Dati par docetaksela lietošanu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientiem vecākiem par 70 gadiem 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, attiecīgo izmaiņu nagos sastopamība bija $\geq 10\%$ pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem ar terapiju saistītā drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība bija $\geq 10\%$ nekā pacientiem jaunākiem par 65 gadiem.

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacients III fāzes pētījuma daļā un 79 pacienti II fāzes daļā), kuri 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 sastopamība bija lielāka gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija sastopamība (visām smaguma pakāpēm) bija par $\geq 10\%$ lielāka 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), t.i., līdz 0,395 g (0,5 ml) katrā ml.

20mg/1 ml:

Atbilst 10 ml alus vai 4 ml vīna katrā 1 ml flakonā.

80mg/4 ml:

Atbilst 40 ml alus vai 17 ml vīna katrā 4 ml flakonā.

120mg/6 ml:

Atbilst 60 ml alus vai 25 ml vīna katrā 6 ml flakonā.

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

Etilspirta klātbūtne šajās zālēs var mainīt citu zāļu iedarbību.

Etilspirta klātbūtne šajās zālēs var ietekmēt pacientu spējas 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 sastopamība pavājināta metabolisma dēļ. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola, itraconazola, 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 septiņiem pacientiem docetaksela lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu izraisīja nozīmīgu docetaksela klīrensa samazināšanos par 49%.

Docetaksela farmakokinētika prednizona klātbūtnē tika pētīta pacientiem ar metastatisku priekšdziedzera vēzi. Docetakselu metabolizē CYP3A4, bet prednizons, kā zināms, inducē CYP3A4. Statistiski nozīmīgu prednizona ietekmi uz docetaksela farmakokinētiku nenovēroja.

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

olbaltumvielām. Turklāt deksametazons neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmēja digitoksīna saistīšanos.

Docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda vienlaicīga lietošana neietekmēja to farmakokinētiku. Ierobežoti viena nekontrolēta pētījuma dati liecināja par docetaksela un karboplatīna mijiedarbību. Kombinējot ar docetakselu, karboplatīna klīrenss bija aptuveni par 50% lielāks nekā iepriekš ziņotie rādītāji karboplatīna monoterapijas gadījumā.

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, kuras saņem docetakselu, jāiesaka izvairīties no grūtniecības un, ja tas noticis, nekavējoties informēt ārstējošo ārstu.

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofīla viela, taču nav zināms, vai tas cilvēkam izdalās mātes pienā. Tāpēc iespējamo blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti 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 5.3. apakšpunktu). Tādēļ vīriešiem, kurus ārstē ar docetakselu, ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās, kā arī pirms ārstēšanas konsultēties par spermas konservēšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

4.8. Nevēlamas blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri 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 docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski nozīmīgas 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), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas

klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).

- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kuri 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. Blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), 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 skaitam bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnām/mm³) ilguma mediāna 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 saistītās blakusparādības (5% vai vairāk), par kurām ziņots 3. fāzes pētījumā pacientiem ar krūts dziedzeru vēzi, 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. Smagām reakcijām bija raksturīga hipotensija un/vai bronhu spazmas vai vispārēji izsitumi/apsārtums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neitrotoksicitātes izpausmēm, zāļu devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Viegliem vai vidēji smagiem neirosensoriem simptomiem ir raksturīga parestēzija, dzestēzija vai sāpes, tajā skaitā dedzinoša sajūta. Neiromotorās 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, tajā skaitā lokalizētiem izsitumiem, galvenokārt uz pēdām un plaukstām (tajā skaitā smags plaukstu un pēdu sindroms), bet arī uz rokām, sejas un krūtīm. Izsitumi bieži saistīti ar niezi. Izsitumi parasti radās nedēļu pēc docetaksela infūzijas. Retāk aprakstīti arī tādi smagi simptomi kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās, kā dēļ atsevišķos gadījumos docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagi nagu bojājumi 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 tūska.

Šķidruma aizture ietver šādas parādības: 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 4.4. apakšpunktu).

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tajā skaitā sepse un pneimoniya, 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 (smagās 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; hipertensija; hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slīmības	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	Šķidruma 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 Taxespira 100 mg/m² monoterapijā krūts dziedzera 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 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: viens neatgriezeniskas alopēcijas gadījums pētījuma beigās. 73 % ādas reakciju bija atgriezeniskas 21 dienas laikā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vidējā kumulatīvā deva līdz terapijas beigām pārsniedza 1 000 mg/m² un vidējais laiks līdz šķidruma aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (vidējā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kuri 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 Taxespira 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
Adas 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 Taxespira 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu krūts dziedzera 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: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	

Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); stomatīts (G3/4: 7,8%); caureja (G3/4: 6,2%) vemšana (G3/4: 5%); aizcietējums		
Adas 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 Taxespira 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	
Adas 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 ievadišanas 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 fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); febrila neitropēnija (tajā skaitā ar drudzi un antibiotisko līdzekļu lietošanu saistīta 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	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, perifēra tūska, paaugstināta temperatūra, nogurums, gļotādas iekaisums, sāpes, gripai līdzīga saslimšana, sāpes krūtīs, drebuļi	Letarģija
Izmeklējumi	Ķermeņa masas palielināšanās	

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

Sirds funkcijas traucējumi

Par simptomātisku sirds mazspēju ziņots 2,2 % pacientu, kuri 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 pa 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).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Taxespira 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts dziedzeru 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; sausā 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%); muguras sāpes (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 tabulā, lietojot Taxespira 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu priekšdziedzeru 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 videnes 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: 1,2%); stomatīts/faringīts (G3/4: 0,9%); 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%); šķidruma aizture (smaga 0,6%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā – apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar Taxespira 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar metastāzēm limfmezglos (TAX 316) un bez metastāzēm limfmezglos (GEICAM 9805) krūts dziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 2,4%); neitropēniska infekcija (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: NP)		

Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Sinkope (G3/4: 0%); neirotoksicitāte (G3/4: 0%); miegainība (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%)	Limfātiska tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas daļes 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)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); drudzis (G3/4: NP); 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 Taxespira 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar metastāzēm limfmezglos (TAX 316) un bez metastāzēm limfmezglos (GEICAM 9805) krūts dziedzera vēža ārstēšanai

Nervu sistēmas traucējumi

Krūts dziedzera vēža ar metastāzēm limfmezglos pētījumā (TAX316) tika konstatēts, ka 10 no 84 pacientēm, kurām ķīmijterapijas kursa 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 katrā grupā) 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

TAX316 pētījumā 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 (faktiskā novērošanas ilguma mediāna 96 mēneši) alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9 %) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2 %) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā alopēcija turpinājās novērošanas periodā (novērošanas ilguma mediāna 10 gadi un 5 mēneši) 49 pacientēm (9,2 %) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7 %) FAC grupā. 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

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

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja saglabājās novērošanas periodā (novērošanas ilguma mediāna 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

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

GEICAM 9805 pētījumā tika novērots, ka limfātiska tūska, kas pēc ķīmijterapijas beigām TAC grupā turpinājās 4 no 5 pacientēm, bet FAC grupā turpinājās 1 no 2 pacientēm, un neizzuda novērošanas periodā (novērošanas ilguma mediāna 10 gadi un 5 mēneši). Astēnija saglabājās novērošanas periodā (novērošanas ilguma mediāna 10 gadi un 5 mēneši) un turpinājās 12 pacientēm (2,3 %) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8 %) FAC grupā.

Akūta leikozē/mielodisplastiskais sindroms

TAX316 pētījumā pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda par akūtu leikozī ziņoja 4 no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm. Par mielodisplastisko sindromu ziņoja divām no 744 TAC grupas pacientēm un vienai no 736 FAC grupas pacientēm.

GEICAM 9805 pētījuma laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikozē radās 1 no 532 pacientēm (0,2 %) TAC grupā. FAC grupā netika ziņots par šādiem gadījumiem. Mielodisplastiskais sindroms netika diagnosticēts nevienai pacientei nevienā no ārstēšanas grupām.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Tabulā zemāk redzams, ka 4. pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas sastopamība samazinājās pacientēm, kuras saņēma primāro profilaksi ar G-KSF pēc tam, kad tā bija noteikta kā obligāta GEICAM pētījuma TAC grupā.

Neitropēniskās komplikācijas pacientēm, kuras saņēma TAC ar primāru G-KSF profilaksi un bez tās (GEICAM 9805)

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot Taxespira 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	
Imūnās 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
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%); šķidruma aizture (smaga/dzīvībai bīstama: 1%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot Taxespira 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-

fluoruracilu

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 4.2. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 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 (03/4:76,3%); anēmija (03/4:9,2%); trombocitopēnija (03/4:5,2%)	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%)	

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%)	
Adas 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%); pireksija (G3/4: 0,6%); šķidruma aizture; tūska		
Izmeklējumi		Kermeņa 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 cistas 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
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%); pireksija (G3/4: 3,6%); šķidruma aizture (G3/4: 1,2%); tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Ķermeņa masas samazināšanās		Ķermeņa masas palielināšanās

Pēcregistrācijas 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 (DDC), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ziņots par dažiem anafilaktiskā 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 zāļu infūzijas laikā.

Acu bojājumi

Ļoti reti ir aprakstīti pārejoši redzes traucējumi (fotopsijas, mirgošana, skotomas), kas parasti radās zāļu infūzijas laikā un bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tie bija atgriezeniski un pārgāja pēc infūzijas pārtraukšanas. Ļoti reti ir aprakstīta acu asarošana kopā ar konjunktivītu vai bez tā asaru kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārlieka asarošana. Ziņots par cistiskas makulas 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, piemēram, *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas 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 kuņģa-zarnu trakta traucējumu.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Šķidruma aizture nebija saistīta ar akūtas oligūrijas vai hipotensijas epizodēm. 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. Pārdozēšanas primārās paredzamās komplikācijas varētu izpausties kā kaulu smadzeņu darbības nomākums, perifēras neirotoksicitātes izpausmes un gļotādu iekaisums. Konstatējot pārdozēšanu, pacientam iespējami drīz jāsaņem G-KSF terapija. Ja nepieciešams, var veikt citus piemērotus simptomātiskus pasākumus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, taksāni, ATĶ kods: L01CD02

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 tikko 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.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts dziedera vēzis

Taxespira kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija

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

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi ar metastāzēm limfmezglos un KPS > 80 % vai vairāk 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, kuras saņēma TAC, un 72 % pacienšu, kuras saņēma FAC.

Tika veiktas divas starpposma analīzes un viena galīgā analīze. Pirmā starpposma analīze bija plānotā trīs gadus pēc datuma, kad pētījumā būs iesaistīta puse nepieciešamā pacienšu skaita. Otrā starpposma analīze tika veikta pēc kopumā 400 gadījumiem, kad novērota dzīvildze bez slimības progresēšanas. Līdz ar to novērošanas ilguma mediāna bija 55 mēneši. Galīgā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija ieradušās savā 10. gada novērošanas vizītē (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm 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).

Galīgā analīze tika veikta pēc vidēji 96 mēnešus ilga faktiskā novērošanas perioda. Tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami labāka. Pēc 10 gadiem pacientēm, kuras saņēma TAC salīdzinājumā ar pacientēm, kuras saņēma FAC, samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi 39 %, salīdzinot ar 45 % gadījumu), t.i., par 6 % samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās arī kopējā dzīvildze (salīdzinājumā ar FAC, attiecīgi 76 %, salīdzinot ar 69 % gadījumu), 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 pozitīviem limfmezgliem, kuras saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

Kopumā pētījuma rezultāti apliecināja pozitīvu ieguvuma un riska attiecību, lietojot TAC salīdzinājumā ar FAC.

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

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības			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

*riskā 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 dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām ir piemērota ķīmijterapijas lietošana (GEICAM 9805)

Atklāta, daudzcentru pētījuma dati atbalsta docetaksela lietošanu adjuvantā terapijā pacientēm ar operējamu krūts dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām ir piemērota ķīmijterapijas lietošana.

1060 pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nu docetakselu 75 mg/m², ko lietoja 1 stundu pēc doksorubicīna 50 mg/m² un ciklofosfamīda 500 mg/m² (539 pacientes TAC grupā), vai doksorubicīnu 50 mg/m², pēc kura lietoja fluoruracilu 500 mg/m² un ciklofosfamīdu 500 mg/m² (521 paciente FAC grupā) kā adjuvanto terapiju pacientēm ar operējamu krūts dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām bija augsts recidīva risks atbilstoši 1998. gadā izstrādātajiem *St. Gallen* kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss, un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. līdz 3. pakāpe), un/vai vecums < 35 gadiem). Abas shēmas lietoja reizi 3 nedēļās 6 ciklu garumā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgā infūzijā, bet visas citas zāles lietoja intravenozi 1. dienā ik pēc trim nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā tika noteikta obligāta primārā profilakse ar G-KSF. Pacientēm, kuras saņēma primāro profilaksi ar G-KSF, samazinājās 4. pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas sastopamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem saņēma tamoksifēnu 20 mg vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija, un to veica 57,3 % pacienšu, kuras saņēma TAC, un 51,2 % pacienšu, kuras saņēma FAC.

Tika veikta viena primārā analīze un viena atjauninātā 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 dzīvildzes bez slimības notikums vai novērošana iepriekš netika pārtraukta). Dzīvildze bez slimības (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 garāka. Ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 32 % mazāks recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kuras tika ārstētas ar FAC (riska attiecība = 0,68; 95 % TI (0,49–0,93), $p = 0,01$). Vidējā novērošanas laikā – 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētajām pacientēm par 16,5 % samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (riska 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 arī garāka kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*): ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24 % mazāks letalitātes risks, salīdzinot ar FAC (riska attiecība = 0,76; 95 % TI (0,46–1,26), $p = 0,29$). Tomēr OS abās grupās nozīmīgi neatšķīrās.

Vidējā novērošanas laikā – 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētajām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska 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 riska attiecība TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu, palika nemainīga.

Ar TAC ārstēto pacienšu apakšgrupa tika primāri analizēta (vidējais novērošanas laiks 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk).

Apakšgrupu analīze – adjuvantā terapija pacientēm ar krūts dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezglos (analīze pēc ārstēt paredzēto pacienšu skaita)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska attiecība*	95 % TI
Kopā	539	0,68	0,49–0,93
1. vecuma grupa			
< 50 gadiem	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 gadiem	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
Hormonu receptoru 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 (tajā skaitā 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

*riska attiecība (TAC/FAC), kas mazāka par 1 liecina, ka TAC ir saistīta ar ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm nekā FAC.

Tika veikta un tālāk tabulā norādīta pētnieciskā apakšgrupu analīze par dzīvildzi bez slimības pazīmēm pacientēm (ITT populācijā), kuras atbilda 2009. gada *St. Gallen* kritērijiem ķīmijterapijas saņemšanai

Apakšgrupas	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riska attiecība (TAC/FAC) (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 audzējs vai 3. pakāpe, vai audzēja lielums > 5 cm.

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

Taxespera monoterapijā

Ir veikti divi randomizēti, III fāzes, salīdzinoši docetaksela pētījumi, iesaistot 326 un 392 pacientus ar metastātisku krūts dziedzera vēzi, kuras bija neveiksmīgi ārstētas attiecīgi ar alkilējošajiem un antraciklīna grupas preparātiem. Pacientes ar trīs nedēļu intervālu saņēma ieteicamo docetaksela devu – 100 mg/m².

Pacientēm, kuras bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, $p=0,38$) vai laiku līdz slimības progresēšanai (27 nedēļas docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, $p=0,54$), docetaksela lietošana palielināja atbildes reakcijas rādītāju (52 %, salīdzinot ar 37 %, $p=0,01$) un saīsināja laiku līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas, salīdzinot ar 23 nedēļām, $p=0,007$). Trim pacientēm (2 %), kuras saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidruma aizturi, turpretim 15 pacientēm (9 %), kuras saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoksicitāti (trīs letāli sirds mazspējas gadījumi).

Pacientēm, kuras bija neveiksmīgi ārstētas ar antraciklīna grupas preparātiem, docetakselu salīdzināja ar mitomicīna C un vinblastīna kombināciju (12 mg/m^2 ik pēc 6 nedēļām un 6 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām). Docetaksela lietošana palielināja atbildes reakcijas rādītāju (33 %, salīdzinot ar 12 %, $p<0,0001$), pagarināja laiku līdz slimības progresēšanai (19 nedēļas, salīdzinot ar 11 nedēļām, $p=0,0004$) un palielināja 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 4.8. apakšpunktu).

Atklātu, daudzcentru, randomizētu, III fāzes pētījumu veica, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts dziedzeru vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 patientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m^2 1 stundu ilgās infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m^2 3 stundu ilgās infūzijas veidā. Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro mērķa kritēriju – kopējās atbildes reakcijas rādītāju (32 %, salīdzinot ar 25 %, $p=0,10$), docetaksela lietošana pagarināja 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 %).

Taxespira kombinācijā ar doksorubicīnu

Lai salīdzinātu doksorubicīnu (50 mg/m^2) kombinācijā ar docetakselu (75 mg/m^2) (AT grupa) un doksorubicīnu kombinācijā ar ciklofosfamīdu (600 mg/m^2) (AC grupa), ir veikts viens plašs, randomizēts, III fāzes pētījums, iekļaujot 429 iepriekš neārstētas patientes ar metastātisku audzēju. Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc trīs nedēļām izmantoja ik pēc trīs nedēļām.

- AT grupā, salīdzinot ar AC grupu, laika periods līdz slimības progresēšanai (TTP – *time to progression*) bija ievērojami ilgāks, $p=0,0138$. Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai bija 37,3 nedēļas (95 % TI: 33,4-42,1) AT grupā un 31,9 nedēļas (95 % TI: 27,4-36,0) – AC grupā.
- Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR – *overall response rate*) bija ievērojami augstāks AT grupā, salīdzinot ar AC grupu, $p=0,009$. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs AT grupā bija 59,3 % (95 % TI: 52,8-65,9), salīdzinot ar AC grupu, kur kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija 46,5 % (95 % TI: 39,8-53,2).

Šajā pētījumā AT grupā, salīdzinot ar AC grupu, novēroja lielāku 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 %) sastopamību. No otras puses, AC grupā, salīdzinot ar AT grupu, novēroja lielāku smagas anēmijas (15,8 %, salīdzinot ar 8,5 %) sastopamību un, turklāt, lielāku smagas kardiotoksicitātes sastopamību: sastrēguma sirds mazspēju (3,8 %, salīdzinot ar 2,8 %), absolūtu KKIF (kreisā kambara izsviedes frakcijas) 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 grupā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC grupā (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.

Taxespira kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastatisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastatiskas slimības ārstēšanai. 186 patientes randomizēja docetaksela (100 mg/m^2) 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* hibrizāciju (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.

Rādītājs	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 = (*time to progression*) laiks līdz slimības progresēšanai; "ne" nozīmē, ka to nevar aprēķināt vai tas vēl nebija sasniegts.

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

² Aprēķinātā vidējā dzīvildze.

Taxespira kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta, kontrolēta, daudzcentru, III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientes ar lokāli progresējošu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 patientes tika randomizētas ārstēšanai ar 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 patientes tika randomizētas ārstēšanai ar docetakselu monoterapijā (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. Kopējais objektīvā atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacienšu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6 % grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7 % grupā, kas saņēma docetaksela monoterapiju ($p=0,0058$). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ($p<0,0001$). Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma docetaksela monoterapiju.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Pacienti, kuri 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/m² docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16 %), bija ievērojami ilgāka (40 %).

Pacientiem, kurus ārstēja ar docetakselu (75 mg/m²), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ($p = 0,06$) vai pēc staru terapijas ($p < 0,01$).

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs vērtētajiem pacientiem bija 6,8 %, bet vidējais atbildes reakcijas laiks - 26,1 nedēļa.

Taxespira kombinācijā ar platīna grupas līdzekļiem pacientiem, kuri ķīmijterapiju iepriekš nav saņēmuši
III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacienti ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšņu plaušu vēzi (KPS = 70 % vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, tika randomizēti vienai no šādām terapijas shēmām: docetaksels (T) 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m² 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6 mg/ml-min) 30 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/m², pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m² cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, vidējo laiku līdz slimības progresēšanai un atbildes reakcijas rādītāju divās pētījuma grupās ir norādīti tabulā zemāk.

	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 (%)	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 novērtējumu 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, daudzcentru III fāzes pētījumā. Kopumā 1006 pacienti ar $KPS \geq 60$ tika randomizēti šādās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m^2 katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m^2 vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas;
- mitoksantrons 12 mg/m^2 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 nozīmīga salīdzinājumā ar mitoksantrona kontroles grupu. Efektivitātes galarezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti 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	--
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 nedaudz labāks nekā lietojot docetakselu ik pēc 3 nedēļām, iespējams, ka noteiktam skaitam pacientu docetaksela lietošana katru nedēļu var būt lietderīga.

Attiecībā uz vispārējo dzīves kvalitāti statistiski nozīmīgas atšķirības pētījuma grupās netika novērotas.

Kuņģa adenokarcinoma

Tika veikts daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastatisku kuņģa adenokarcinomu, tajā skaitā kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastatiskas slimības ārstēšanai. Kopumā 445 pacienti ar $KPS > 70$ tika ārstēti vai nu ar docetakselu (T) (75 mg/m^2 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 grupā un 4 nedēļas CF grupā. Vidējais vienam pacientam nozīmēto ciklu skaits 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 slimības progresēšanai (TTP). Slimības progresēšanas riska samazināšanās 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) 2 gadu vērtējums (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR) (%) p-vērtība	36,7	25,4
	0,0106	
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9

*Nestratificēts *log-rank* tests.

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

Aktualizēta dzīvildzes analīze, ko veica ar vidējo novērošanas periodu 41,6 mēneši, 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 – *quality of life*) 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 Karnovska 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 vispārējo 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 $\geq 25\%$) 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/hiperfracionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfracionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija – pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kuri saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem – ciprofloksacīnu 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu terapiju. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) – TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā – $p=0,0042$ (vidējais 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 tālāk tabulā.

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN (ārstēt paredzēto pacientu populācijas analīze)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši) (95 % TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95 % TI)	0,7 (0,55-0,89)	
*p-vērtība	0,0042	
Vidējā dzīvildze (mēneši) (95 % TI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riska attiecība (95 % TI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p- vērtība	0,0128	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95 % TI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- vērtība	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95 % TI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- vērtība	0,006	
Vidējais atbildes reakcijas ilgums uz ķīmijterapiju +/- staru terapiju (mēneši) (95 % TI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Riska attiecība (95 % TI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p- vērtība	0,0457	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 5-FU.

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

**Log-rank tests.

*** Hī-kvadrāta tests.

Dzīves kvalitāti raksturojošie rādītāji

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

Klīnisko ieguvumu raksturojošie rādītāji

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 pretsāpju 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, III fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši WHO klasifikācijai 0 vai I tika randomizēts 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-*chemoradiotherapy*) 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 indukcijas ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla uzsākšanas (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 frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 Gy -72 Gy). Primārās slimības 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 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 (riskā attiecība (RA)=0,70, 95 % ticamības intervāls (TI)=0,54-0,90), vidējais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais rezultāts, PFS, liecināja par slimības 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, RA 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 (ārstēt paredzēto pacientu populācijas)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis+5-FU n = 255	Cis+5-FU n = 246
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	0,7 (0,54-0,9) 0,0058	
Vidējā PFS (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,71 (0,56-0,9) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz 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.

*** Hī-kvadrāta tests, nekorrigēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem.

NP - nav piemērojams.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Taxespira pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās, ārstējot krūts dziedzeru vēzi, prostatas vēzi, kuņģa karcinomu un galvas un kakla vēzi, izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

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 atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim. Eliminācijas pusperiods α , β un γ fāzēs ir attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1 stunda. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar relatīvi lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas ievadīšanas vienu stundu ilgas infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h.µg/ml. Vidējais kopējais klīrenss un izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klīrensa mainība 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 izvadīti pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais, neaktīvais metabolīts un trīs neaktīvi metabolīti nelielā daudzumā, kā arī ļoti mazs daudzums zāļu neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela populācijas farmakokinētikas ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzamie farmakokinētikas rādītāji bija ļoti tuvi tiem, kas bija noteikti 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 vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (AlAT un AsAT pārsniedz normas augšējo robežu 1,5 reizes vai vairāk, turklāt sārmains fosfatāzes normas augšējā robeža ir pārsniegta 2,5 reizes vai vairāk), kopējais organisma klīrenss samazinās vidēji par 27 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu šķidruma aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidruma aizturi dati nav pieejami.

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

Lietojot kombinētā terapijā, docetaksels neietekmē doksorubicīna klīrensu un doksorubicinola (doksorubicīna metabolīta) koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana neietekmēja docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda farmakokinētiku.

Kapecitabīns

I fāzes pētījumā, kurā vērtēja kapecitabīna ietekmi uz docetaksela farmakokinētiku un docetaksela ietekmi uz kapecitabīna farmakokinētiku, tika novērots, ka kapecitabīns neietekmē docetaksela farmakokinētiku ($C_{\max}$ un AUC), un ka docetaksels neietekmē kapecitabīna attiecīgā metabolīta 5'-DFUR farmakokinētiku.

Cisplatīns

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna, kas ievadīts drīz pēc docetaksela infūzijas, farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas tām, kas novērotas cisplatīna monoterapijas gadījumā.

Cisplatīns un 5-fluoruracils

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

Prednizons un deksametazons

Prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku, lietojot standarta deksametazona premedikāciju, tika pētīta 42 pacientiem.

Prednizons

Nekāda prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku netika novērota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

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

Nevēlamās blakusparādības sēkliniekos, kas novērotas toksicitātes pētījumos ar grauzējiem, liecina, ka docetaksels var negatīvi ietekmēt vīriešu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80
Etilspirts (bezūdens)
Citronskābes monohidrāts

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
24 mēneši.

Pēc pirmās atvēršanas

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

Pēc pievienošanas infūzijas maisā

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos un zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Pēc ievadīšanas infūziju maisā atbilstoši ieteikumiem docetaksela šķīdums infūzijām ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu ilgo i.v. infūziju).

Turklāt infūziju šķīduma, kas ir pagatavots izmantojot 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu infūzijām fizikālā un ķīmiskā stabilitāte ir pierādīta līdz 48 stundām, uzglabājot no 2°C līdz 8°C un līdz 6 stundām, uzglabājot līdz 25°C, uzglabājot ne-PVH maisos vai stikla pudelēs.

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaina (1. klase) stikla flakons ar hlorbutila gumijas aizbāzni ar alumīnija aizzīmogojumu un noņemamu vāciņu.

20mg/1 ml satur 1 ml koncentrāta.

80mg/4 ml satur 4 ml koncentrāta.

120mg/6 ml satur 6 ml koncentrāta.

Iepakojuma lielumi:

Katra kaste satur 1 flakonu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Taxespira ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, rīkojoties ar Taxespira un pagatavojot tā šķīdumus, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja Taxespira koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Taxespira koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk saskarē ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

Infūziju šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturu jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Taxespira koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai iepakojumu skaits pirms lietošanas uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C).

Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens Taxespira koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons. Nepieciešamo Taxespira daudzumu paņem aseptiski, izmantojot graduētu šļirci, kurai pievienota 21. izmēra adata.

Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml un 120 mg/6 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

Nepieciešamo Taxespira koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpumu ar vienu injekciju (vienu paņēmieni) ievada 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ja nepieciešamās docetaksela 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.

Infūziju maisā esošais šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, ieskaitot vienu stundu ilgu infūziju pacientam, temperatūrā līdz 25°C.

Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, Taxespira infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

28 augusts 2015

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk 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)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela (trihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, etilspirts (bezūdens), citronskābes monohidrāts. Papildu informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Flakoni vienreizējai lietošanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela (trihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, etilspirts (bezūdens), citronskābes monohidrāts. Papildu informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS METODE, UN IEVADIŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Flakoni vienreizējai lietošanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela (trihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, etilspirts (bezūdens), citronskābes monohidrāts. Papildu informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Flakoni vienreizējai lietošanai.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/1 ml

(20mg/ml)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg/4 ml

(20mg/ml)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

120 mg/6 ml

(20mg/ml)

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Taxespira 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, 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.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Taxespira un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Taxespira lietošanas
3. Kā lietot Taxespira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Taxespira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Taxespira un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Taxespira

Šo zāļu nosaukums ir Taxespira. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skujām. Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par taksoīdiem.

Jūsu ārsts ir nozīmējis Taxespira, lai ārstētu krūts dziedzeru vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšņu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējuša krūts dziedzeru vēža terapijai Taxespira var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzeru vēža, kas skar vai neskar limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā Taxespira var nozīmēt kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai Taxespira var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai Taxespira var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai Taxespira nozīmē kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai Taxespira nozīmē kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms Taxespira lietošanas

Taxespira Jums nedrīkst ievadīt šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto asins šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras Taxespira ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu darbība ir pietiekama, lai saņemtu Taxespira. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu 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. Ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai samazinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc Taxespira infūzijas, jo īpaši - alerģiskās reakcijas un šķidrums aizrūti (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa masas palielināšanās) - vienu dienu pirms Taxespira 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.

Taxespira satur alkoholu. Tās var būt kaitīgas pacientiem, kas slimo ar alkoholismu, kā arī jāņem vērā, lietojot zāles augsta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju. Ja Jums ir kāds no minētajiem traucējumiem, pirms šo zāļu lietošanas pārrunājiet to ar savu ārstu.

Citas zāles un Taxespira

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tās jādara tāpēc, ka Taxespira 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 savu ārstu.

Taxespira NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts to nav skaidri norādījis.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība un ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo Taxespira var būt kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Laikā, kamēr Jūs ārstē ar Taxespira, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja esat vīrietis un Jūs ārstē ar Taxespira, Jums ieteicams nekļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās, kā arī pirms ārstēšanas konsultēties par spermas konservēšanu, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

Taxespira satur etilspirtu (alkoholu)

Šīs zāles satur 50 tilp.% etilspirta (alkohola) t.i., līdz pat 0,395 g (0,5 ml) katrā mililitrā, kas līdzvērtīgi 10 ml alus vai 4 ml vīna katrā 1 ml flakonā, 40 ml alus vai 17 ml vīna katrā 4 ml flakonā vai 60 ml alus vai 25 ml vīna katrā 6 ml flakonā.

Kaitīgs cilvēkiem, kuri slimo ar alkoholismu.

Jāpievērš uzmanība, grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā var pasliktināt pacienta spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Taxespira

Taxespira Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m^2) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Taxespira ievadīs infūzijas veidā vienā no Jūsu vēnām (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsieties 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 Taxespira, ārsts var mainīt zāļu devu un ievadīšanas biežumu. Īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas vai durstošas sajūtas vai drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīžu rezultātus. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša Taxespira lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita samazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

Taxespira izraisīto nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze;
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana;
- drudzis vai drebuļi;
- sāpes mugurā;
- zems asinsspiediens.

Var rasties smagākas reakcijas.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Nekavējoties informējiet slimnīcas personālu, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām.

Taxespira infūziju starplaikā iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zāļu kombinācijām, kas tiek lietotas:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (kas ir būtiskas cīņā pret infekcijām), kā arī trombocītu skaits;
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties pastāstiet par to ārstam;
- alerģiskas reakcijas, kuras minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- bezmiegs;
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās un muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātās limfātiskās atces dēļ;
- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums, klepus;
- deguna asiņošana;
- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā 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;
- menstruālo ciklu izmaiņas vai menstruāciju iztrūkums;
- plauktu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- 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 (tādēļ nepieciešams regulāri veikt asins analīzes).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībonis;
- 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);
- pneimoniya (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ (cistiska makulas tūska);
- nātrija līmeņa pazemināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. 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 Taxespira

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lietojiet flakonu nekavējoties pēc pirmās atvēršanas. Ja tas netiek izlietots uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos.

Lietojiet šķīdumu nekavējoties pēc ievadīšanas infūziju maisā. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem, kas parasti nepārsniedz 6 stundas, ieskaitot vienu stundu ilgo infūziju, temperatūrā līdz 25°C ir atbildīgs lietotājs.

Infūziju šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte ir pierādīta līdz 48 stundām, uzglabājot no 2°C līdz 8°C ne-PVH maisos.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Taxespira satur

Aktīvā viela ir docetaksels (trihidrāta veidā). Katrs šķīduma mililitrs satur 20 mg docetaksela (trihidrāta veidā).

20mg/ 1 ml

Viens flakons ar 1 ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela.

80mg/ 4 ml

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 80 mg docetaksela.

120mg/6 ml

Viens flakons ar 6 ml koncentrāta satur 120 mg docetaksela.

Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, etilspirts (bezūdens) un citronskābes monohidrāts.

Taxespira ārējais izskats un iepakojums

Taxespira koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir vāji dzeltens līdz brūngani dzeltens šķīdums stikla flakonos.

20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml un 120 mg/6 ml flakoni ir pieejami iepakojumos, kas satur vienu flakonu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

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

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE
Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES
Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.
Tel: + 34 914847100

FR
Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT
Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT
Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis }

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

TAXESPIRA KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA

Pirms Taxespira infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu

Norādījumi par drošu rīkošanos

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, rīkojoties ar to un pagatavojot tā šķīdumus, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja Taxespira koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Taxespira koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk saskarē ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

Infūziju šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).

Taxespira koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV NEPIECIEŠAMS atšķaidīt ar šķīdinātāju un tas ir gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.

- Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un pēc atvēršanas tas jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbildīgs ir lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens Taxespira koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons. Piemēram, 140 mg docetaksela devas sagatavošanai ir nepieciešami 7 ml Taxespira 20 mg/1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
- Nepieciešamo Taxespira daudzumu paņem aseptiski, izmantojot graduētu šļirci, kurai pievienota 21. izmēra adata.

Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml un 120 mg/6 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Nepieciešamo devu (miligramos) ar vienu injekciju (vienu paņēmieni) ievada 250 ml tilpuma ne-PVH infūziju maisā ar vai nu 5% glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai pudelē ar 5% glikozes šķīdumu. Ja nepieciešamās docetaksela 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 sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos un zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Pēc ievadīšanas infūziju maisā atbilstoši ieteikumiem docetaksela šķīdums infūzijām ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu ilgo i.v. infūziju).
Turklāt infūziju šķīduma, kas ir pagatavots izmantojot 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu infūzijām fizikālā un ķīmiskā stabilitāte ir pierādīta līdz 48 stundām, uzglabājot no 2°C līdz 8°C un līdz 6 stundām, uzglabājot līdz 25°C, uzglabājot ne-PVH maisos vai stikla pudelēs.
Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot, un tas jāiznīcina.
- Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, Taxespira infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.