

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docefrez 20 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs pulvera vienreizējās devas flakons satur 20 mg docetaksela (bezūdens) (docetaxel)
Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg docetaksela (docetaxel).

Palīgvielas: šķīdinātājs satur 35,4% etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts, liofilizēts pulveris.

Šķīdinātājs ir viskozs, dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Krūts dziedzeru vēzis

Docefrez kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientēm ar

- operējamu krūts dziedzeru vēzi un metastāzēm limfmezglos;
- operējamu krūts dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezglos.

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

Docefrez kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi, kuras iepriekš citotoksisku terapiju šīs slimības dēļ nav saņēmušas.

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

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

Docefrez kombinācijā ar kapēcitabīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšņu plaušu vēzis

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

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

Priekšdziedzera vēzis

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

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

Docefrez kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts sākotnējai terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu karcinomu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Docetaksela ievadīšanu izdara tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt apakšpunktu 6.6).

Ieteicamā deva

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

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

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

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar metastāzēm limfmezglos adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m², ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m² doksorubicīna un 500 mg/m² ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas korekcija terapijas laikā"). Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi monoterapijā docetaksela ieteicamā deva ir 100 mg/m². Pirmās izvēles terapijā docetakselu (75 mg/m²) ievada kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m²).

Lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m² 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 kapēcitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m² ik pēc trīs nedēļām (kapēcitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m² ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas

ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs atpūtas periods). Lai aprēķinātu kapēcitatbina devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapēcitatbina zāļu aprakstu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

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

Kunģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

- Sākotnēja ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)
Sākotnējai neoperējamas progresējošas galvas un kakla plakanšūnu karcinomas (SCCHN) ārstēšanai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5-fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m² dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.
- Sākotnēja ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Pacientu ar lokāli progresējošu (tehnikai nerezecējamu, ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un ar orgāna saglabāšanas mērķi) galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) sākotnējai ārstēšanai 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 korekcija terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

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

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo skaitu mazāku par 500 šūnas/mm³ ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā, docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m² līdz 75 mg/m² un/vai no 75 līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

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

Kombinācijā ar cisplatīnu

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

Kombinācijā ar kapēcītabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāsamazina no 60 līdz 45 mg/m². 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits - līdz > 100 000 šūnām/mm³. Jā šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4). Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kas tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šādas:

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

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

Pivotālajos SCCHN pētījumos pacientiem, kuriem radās komplikēta Neitropēnija (tostarp ilgstoša Neitropēnija, febrila Neitropēnija vai infekcija), tika ieteikts lietots G-KSF, lai nodrošinātu profilaktisku aizsardzību (piemēram, 6. - 15. dienā) visos turpmākajos ciklos.

Īpašas pacientu grupas:

Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

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

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

Pediatriskā populācija

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

Izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu, Docetaksel 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 farmakokinētikas pētījumu rezultātiem atšķirīgām pacientu grupām, preparāta lietošanai gados vecākiem pacientiem īpašu norādījumu nav.

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

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

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

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo nav pieejami attiecīgi dati (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Ja kombinācijā ar docetakselu lieto citus medikamentus, arī to kontrindikācijas ir spēkā.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstējot krūts dziedzeru un nesīkšņu plaušu vēzi, ja nav kontrindikāciju, dienu pirms docetaksela ievadīšanas var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdu grupas līdzekļiem 3 dienas pa 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg 2 reizes dienā). Tas var samazināt

šķidruma aiztures gadījumu biežumu un smaguma pakāpi, kā arī paaugstinātas jutības reakciju smagumu. Pie priekšdziedzera vēža premedikācija ir perorāla deksametazona 8 mg deva 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt apakšpunktu 4.2).

Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Vissmagākā neitropēnijas pakāpe iestājas vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kas iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tā var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kas saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo skaits atkal ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk (skatīt apakšpunktu 4.2).

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

Pacientiem, kas tika ārstēti ar docetaksela kombināciju 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 apakšpunktus 4.2 un 4.8).

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Ādas reakcijas

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

Šķidruma aizture

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kas monoterapijas veidā saņēma 100 mg/m² docetaksela un kam transamināžu (ALAT un/vai ASAT) koncentrācija serumā normas augstāko robežu pārsniedz vairāk nekā 1,5 reizes un vienlaicīgi sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā normas augstāko robežu pārsniedz vairāk nekā 2,5 reizes, smagu nevēlamu blakusparādību, tādu kā sepse, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kas var būt ar letālu iznākumu, febrila Neitropēnija, infekcijas, Trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar

paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m². Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt apakšpunktu 4.2).

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

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Nervu sistēma

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

Toksiska ietekme uz sirdi

Sirds mazspēja novērota pacientiem, kas 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 apakšpunktu 4.8).

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, kam var attīstīties sirdsdarbības traucējumi. Sīkāku informāciju skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Citi norādījumi

Terapijas laikā gan vīriešiem, gan sievietēm jāizmanto kontracepcijas līdzekļi, un vīriešiem tie jāizmanto ne mazāk kā sešus mēnešus pēc terapijas beigām (skatīt apakšpunktu 4.6).

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzeru vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

Sastrēguma sirds mazspēja

Jānovēro, vai pacientēm terapijas laikā un novērošanas periodā neattīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi.

Leikoze

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

TAC ieguvuma/riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem starpanalizē nav pilnībā definēta (skatīt apakšpunktu 5.1).

Gados vecas pacientes

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

Priekšdziedzera vēža pētījumā no 333 pacientiem, kas 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, kas tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, gadījumu skaits saistībā ar izmaiņām nagos bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem, kas bija 65 gadus veci vai vecāki, salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Gadījumu skaits saistībā ar drudzi, caureju, anoreksiju un perifēru tūsku bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem, kas bija 75 gadus veci vai vecāki, salīdzinājumā ar jaunākiem par 65 gadiem.

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

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

Etilspirts

Šis medicīniskais produkts satur nelielu etilspirta (spirta) daudzumu, mazāk par 100 mg vienā devā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Docetakselam ir augsta saistīšanās spēja ar olbaltumvielām (vairāk kā 95%). Lai gan iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi nozīmīgiem medikamentiem *in vivo* formāli nav pētīta, pētījumos *in vitro* ar zālēm, kuru saistīšanās spēja ar olbaltumvielām ir liela, tādām kā eritromicīns, difenhidramīns, propranolols, propafenons, fenitoīns, salicilskābes atvasinājumi, sulfametoksazols un nātrija valproāts, to ietekme uz docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām nav konstatēta. Turklāt docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām neietekmē arī deksametazons. Docetaksels neietekmē digitoksīna saistīšanās spēju.

Vienlaikus lietošana neietekmēja docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda farmakokinētiku. Ierobežoti viena nekontrolēta pētījuma dati liecina par docetaksela un karboplatīna mijiedarbību. Kombinācijā ar docetakselu karboplatīna klīrenss, salīdzinot ar agrāk aprakstītiem karboplatīna monoterapijas datiem, bija aptuveni par 50% augstāks.

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

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, proteāzes inhibitorus kā ritonavīru, kā arī azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, piemēram, ketokonazolu vai itraconazolu), docetaksels ir jāievada piesardzīgi. Mijiedarbības pētījumā ar pacientiem, kuri vienlaikus saņem ketokonazolu un docetakselu, ir pierādīts, ka ketokonazols 2 reizes samazina docetaksela klīrensa

ātrumu. Iespējams, ka tas notiek tādēļ, ka docetaksela galvenais (vienīgais) metabolisma ceļš ir saistīts ar CYP3A4. Pat lietojot vismazākās docetaksela devas, var samazināties tā panesamība.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Par docetaksela lietošanu grūtniecēm datu 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 tā lietošana nav skaidri norādīta.

Kontracepcija sievietēm reproduktīvā vecumā:

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

Terapijas laikā jāizmanto droša kontracepcijas metode.

Neklīniskos pētījumos ir secināts, ka docetakselam piemīt genotoksiskas īpašības un tas var ietekmēt vīriešu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3).

Tādēļ vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu, nav ieteicams radīt bērnu terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās, kā arī ieteicams konsultēties par spermas iesaldēšanu pirms terapijas uzsākšanas.

Laktācijas periods:

Docetaksels ir lipofila viela, bet, vai tas izdalās ar mātes pienu, nav zināms.

Tādējādi, sakarā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām zīdaiņim, docetaksela terapijas laikā zīdīšana ir jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

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

- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4) COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: 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 pieejamajiem 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 smagākai neitropēnijai bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnas/mm³) vidējais ilgums bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem.

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

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

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

Imūnās sistēmas traucējumi

Dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākšanas ir radies pārmērīgs jutīgums, un tā pakāpe ir no nelielas līdz vidējai. Visbiežāk ziņotie simptomi ir karstuma viļņi, izsitumi ar niezi vai bez niezes, muguras sāpes, aizdusa un drudzis vai drebuļi.

Smagākas reakciju izpausmes: hipotonija un/vai bronhu spazmas vai vispārēji izsitumi/eritēma (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, preparāta devu nepieciešams samazināt (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4). Vieglu vai vidēji smagu neirosensu simptomu izpausmes ir raksturīgas ar parestēziju, dizestēziju vai sāpēm, tostarp dedzinošu sajūtu. 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, tostarp lokalizētiem izsitumiem, galvenokārt uz pēdām un plaukstām (tostarp 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 smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4). Smagas nagu slimības ir raksturīgas 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 šādus gadījumus: perifēra tūska un retāk izsvīdums pleirā, izsvīdums perikardā, ascīts un ķermeņa masas palielināšanās. Perifēra tūska parasti sākas apakšējās ekstremitātēs un var kļūt vispārēja ar ķermeņa masas palielināšanos par 3 kg vai vairāk. Šķidruma aiztures gadījumu biežums un smaguma pakāpe kumulē (skatīt apakšpunktu 4.4).

Docefrez 100 mg/m² monoterapijā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila Neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifērā sensora neiropātija (G3/4: 4,1%); Perifērā motora neiropātija (G3/4: 4%); Garšas sajūtas izmaiņas (smagas 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; Hipertensija; Hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags 0,2%); Sāpes vēderā (smagas 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); Nagu bojājumi (smagi 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
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%)	

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi:

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vidējā kumulatīvā deva līdz terapijas beigām pārsniedza 1 000 mg/m² un vidējais laika periods 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), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kas nav saņēmuši premedikāciju (vidējā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Docefrez 75 mg/m² monoterapijā

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 uztura traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifera sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifera motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 0,8%)	Nagu bojājumi (smagi: 0,8%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Astēnija (smaga: 12,4%); Šķidruma aizture (smaga: 0,8%); Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2%)

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu

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 uztura traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); Stomatīts (G3/4: 7,8%); Caureja (G3/4: 6,2%); Vemšana (G3/4: 5%); Aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,4%); Ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); Šķidruma aizture (smaga: 1,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%); G3/4 Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu

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 uztura traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perfiēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifera 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	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,7%); Ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidruma aizture: (smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; Sāpes	

Docefrez 100 mg/m² kombinācijā ar trastuzumabu

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Febrila neitropēnija (tostarp ar drudzi un antibiotiku lietošanu saistāma neitropēnija) vai neitropēniska sepse	
Vielmaiņas un uztura 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	Līmfātiskā 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	Palielināta ķermeņa masa	

Sirds funkcijas traucējumi

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

Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: Pacientiem, kas saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija pret 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, kas tika ārstēti ar Herceptin un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neitropēnijas/neitropēniskas sepses sastopamība (23% pret 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar kapēcitabīnu

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 uztura traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: < 1%); Parestezija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifera neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīkle un balsene (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopecija (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 ekstremitātes (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifera tūska (G3/4: 1%)	Letarģija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu

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 uztura traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifera sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifera 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: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidruma aizture (smaga 0,6%)	

Apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 2,4%) Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztura 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%); Somnolence (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,1%);	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiska tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0 %); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: <0,1%); 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%)		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10.0%); Drudzis (G3/4:N); Perifēra tūska (G3/4: 0,4%);		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%) Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

Nervu sistēmas traucējumi

Novērošanas periodā nepārejošas perifēras neirosensoras izpausmes novēroja 12 pacientiem no 83 pacientiem ar perifēru sensoru neiropātiju pēc ķīmijterapijas beigām.

Sirds funkcijas traucējumi:

Novērojumu perioda laikā 18 no 1276 pacientēm aprakstīta arī sastrēguma sirds mazspēja (SSM). Pētījumā ar pacientēm ar metastāzēm (TAX316) viena paciente katrā terapijas grupā nomira no sirds mazspējas.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērošanas periodā nepārejošu alopēciju novēroja 25 pacientēm no 736 pacientēm, kurām alopēcija bija ķīmijterapijas beigās.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Novērošanas periodā nepārejošu amenoreju novēroja 140 pacientēm no 251 ar amenoreju pēc ķīmijterapijas.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījuma TAX 316 novērošanas periodā nepārejošu perifēru tūsku novēroja 18 pacientiem no 112 pacientiem ar perifēru tūsku ķīmijterapijas beigās, bet pētījumā GEICAM 9805 ķīmijterapijas beigās 4 no 5 pacientēm novēroja nepārejošu limfātisku tūsku.

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms.

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc vidēji 77 mēnešus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu saņemušajām pacientēm. Starp fluoruracilu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu saņemušajām pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

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

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

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Docefrez 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 uztura traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)
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/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu galvas un kakla vēža gadījumā

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4:76,3%); Anēmija (G3/4:9,2%); Trombocitopēnija (G3/4:5,2%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (nesmaga)	
Vielmaiņas un uztura 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%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Pireksija (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Palielināta ķermeņa masa	

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztura 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%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
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	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

Pēcregistrācijas pieredze

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

Ļoti retos gadījumos saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem un/vai staru terapiju ziņots par akūtu mieloleikozi un mielodisplastisku sindromu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Acu bojājumi

Ļoti reti ir aprakstīti pārejoši redzes traucējumi (fotopsijas, mirgošana, skotomas), kas parasti radās preparāta infūzijas laikā un bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tie bija atgriezeniski un pārgāja pēc infūzijas pārtraukšanas. Ļoti reti ir aprakstīta acu asarošana kopā ar konjunktivītu vai bez tā asaru kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārlieka asarošana.

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 un plaušu fibrozes gadījumi. Pacientiem, kas 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 neitropēniskais enterokolīts. Reti aprakstīts ileuss un zarnu nosprostošanās.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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

4.9 Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: taksoīdu līdzekļi, ATK kods: L01CD 02

Preklīniskie dati

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis, kas veicina tubulīna apvienošanos 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.

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

Klīniskie dati

Krūts dziedzeru vēzis

Docefrez kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija

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

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzeru vēzi un KPS $\geq 80\%$ 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 ilgas infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G-KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kam radās komplikāta 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 parakstīja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacientu, kas saņēma TAC, un 72% pacientu, kas saņēma FAC.

Starpanalīzi veica pēc vidēji 55 mēnešus ilga novērošanas perioda. Konstatēja nozīmīgi ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu. Pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinot ar FAC lietotājām, bija samazināta recidīva sastopamība pēc 5 gadiem (attiecīgi 25% pret 32%), t.i., absolūtais risks samazinājās par 7% ($p = 0,001$). Lietojot TAC, salīdzinājumā ar FAC, kopējā dzīvildze pēc 5 gadiem arī bija nozīmīgi palielināta (attiecīgi 87% pret 81%), t.i., nāves riska absolūtais samazinājums par 6% ($p = 0,008$). Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupas analizēja atbilstoši prospektīvi noteiktiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem:

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
		Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits							
Kopā	745	0,72	0,59 - 0,88	0,001	0,70	0,53 - 0,91	0,008
1 - 3	467	0,61	0,46 - 0,82	0,0009	0,45	0,29 - 0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63 - 1,08	0,17	0,94	0,66 - 1,33	0,72

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

Starpanalīzes posmā TAC labvēlīgo ietekmi nekonstatēja pacientēm ar 4 un vairāk pozitīviem limfmezgļiem (37% populācijas). Ietekme ir mazāk izteikta nekā pacientēm ar 1 - 3 pozitīviem limfmezgļiem. Šajā analīzes posmā ieguvuma/riska attiecība pacientēm ar 4 un vairāk pozitīviem limfmezgļiem nebija pilnībā definēta.

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta Docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezgļos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējamā krūts dziedzeru vēža bez metastāzēm limfmezgļos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar St. Gallen 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. - 3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m² lielu Docetaksela devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m² lielas doksorubicīna un 500 mg/m² lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m² lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m² liela fluoruracila un 500 mg/m² liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. Docetaksela tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G-KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G-KSF, samazinājās 4.

smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt apakšpunktu 4.8). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaļā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacienšu, kuras saļēma TAC, un 51,2% pacienšu, kuras saļēma FAC.

Vidējais novērošanas ilgums bija 77 mēneši. Tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riska attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), $p = 0,01$). TAC grupā bija arī lielāka kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (riska attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), $p = 0,29$). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās.

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas saskaļā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

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

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

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

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

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

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

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

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

Docefrez monoterapijā

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

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā pret 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, p = 0,38) vai laiku līdz progresijai (27 nedēļas docetaksela gadījumā pret 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, p = 0,54), docetaksels palielina atbildes reakcijas pakāpi (52% pret 37%, p = 0,01) un saīsina laika periodu līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas pret 23 nedēļām, p = 0,007). Trim pacientēm (2%), kas saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidruma aizturi, kamēr 15 pacientēm (9%), kas saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoksicitāti (trīs nāvējošas sirds mazspējas gadījumi).

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

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

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m³ 1 stundu ilgas infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m² 3 stundu ilgas infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro rezultātu kopējo atbildes reakciju (32% pret 25%, $p = 0,10$), docetaksels palielināja vidējo laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas pret 15,6 nedēļām; $p < 0,01$) un vidējo dzīvildzi (15,3 mēneši pret 12,7 mēnešiem; $p = 0,03$).

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

Docefrez kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts III fāzes pētījums, kas ietvēra 429 pacientus ar metastatisku audzēju, kas iepriekšēju terapiju nebija saņēmušas. Izmantoja doksorubicīnu (50 mg/m^2) kopā ar docetakselu (75 mg/m^2) (AT kombinācija), ko salīdzināja ar doksorubicīna (60 mg/m^2) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m^2) (AC kombinācija). Abus ievadīšanas režīmus izmantoja ik pēc trīs nedēļām.

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

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

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

Docefrez kombinācijā ar trastuzumabu

Docetaksela kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastatisku krūts dziedzeru vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastatiskas slimības dēļ. 186 pacientes 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 hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu ¹ n = 92	Docetaksels ¹ n = 94
Atbildes reakcijas pakāpe (95% TI)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēneši)	11,4	5,1

(95% TI)	(9,2 - 15,0)	(4,4 - 6,2)
Vidējais LLP (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)

LLP = laiks līdz progresijai; "ne" nozīmē, ka to nevar aprēķināt vai tas vēl nebija sasniegts.

¹Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, nepieciešamais ārstēto pacientu skaits)

² Aprēķinātā vidējā dzīvildze

Docefrez kombinācijā ar kapēcītabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapēcītabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientiem randomizēti nozīmēja docetakselu (75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapēcītabīnu (1250 mg/m² divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs atpūtas periods). 256 pacientiem randomizēti nozīmēja tikai docetakselu (100 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapēcītabīnu, dzīvildze bija lielāka ($p = 0,0126$). Vidējā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapēcītabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējā objektīvā atbildes reakcijas pakāpe visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapēcītabīnu, pret 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ($p = 0,0058$). Laika posms līdz slimības progresijai grupā, kas saņēma docetakselu un kapēcītabīna kombināciju, bija ilgāks ($p < 0,0001$). Vidējais laika posms līdz progresijai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetakselu un kapēcītabīna kombināciju, pret 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kas agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laika periods līdz slimības progresijai (12,3 nedēļas pret 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, ko 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 staru terapijas ($p < 0,01$).

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

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

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacientiem ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, randomizēti nozīmēja vienu no sekojošiem terapijas režīmiem: docetaksels (T) 75 mg/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 (VCis), 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.

Dati par dzīvildzi, vidējo laika posmu līdz slimības progresijai un atbildes reakcijas pakāpi divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais rezultāts):			
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 laika periods līdz slimības progresijai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējā atbildes reakcijas pakāpe (%):	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), balstoties uz vērtējamo pacientu grupu.

Sekundārie rezultāti ietver sāpju izmaiņas, kopējo dzīves kvalitātes vērtējumu pēc *EuroQoL-5D*, plaušu vēža simptomu skalas un *Karnofsky performance status* pārmaiņas. Šo beigu punktu rezultāti apstiprina primāro beigu punktu rezultātus.

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

Priekšdziedzera vēzis

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

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

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

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

<i>Galarezultāts</i>	<i>Docetaksels katru 3 nedēļu</i>	<i>Docetaksels katru nedēļu</i>	<i>Mitoksantrons katru 3 nedēļu</i>
<i>Pacientu skaits</i>	335	334	337
<i>Vidējā dzīvildze (mēneši)</i>	18,9	17,4	16,5
<i>95% TI</i>	(17,0 - 21,2)	(15,7 -19,0)	(14,4 -18,6)
<i>Riska attiecība</i>	0,761	0,912	--
<i>95% TI</i>	(0,619- 0,936)	(0,747 - 1,113)	--
<i>p - vērtība†*</i>	0,0094	0,3624	--
<i>Pacientu skaits</i>	291	282	300
<i>PSA**atbildes reakcijas biežums (%)</i>	45,4	47,9	31,7
<i>95% TI</i>	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
<i>p – vērtība*</i>	0,0005	< 0,0001	--
<i>Pacientu skaits</i>	153	154	157
<i>Sāpju atbildes reakcijas biežums (%)</i>	34,6	31,2	21,7
<i>95% TI</i>	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
<i>p – vērtība*</i>	0,0107	0,0798	--
<i>Pacientu skaits</i>	141	134	137
<i>Audzēja atbildes reakcijas biežums (%)</i>	12,1	8,2	6,6
<i>95% TI</i>	(7,2 -18,6)	(4,2 -14,2)	(3,0 -12,1)
<i>p – vērtība*</i>	0,1112	0,5853	--

†stratificēts logaritmiskais pakāpes tests

*statistiskās ticamības sākumpunkts = 0,0175

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Faktiski ir pierādīts, ka lietojot docetakselu katru nedēļu, tika uzrādīta nedaudz labāka drošība nekā lietojot docetakselu katru trešo nedēļu; ir iespējams, ka noteikts skaits pacientu var gūt labumu lietojot docetakselu katru nedēļu.

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku izmaiņu starp pētījuma grupām.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

*Nestratificēts log-rindas tests

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

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

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

Galvas un kakla vēzis

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

Docetaksela lietošanas drošību un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX 323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši WHO 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, kam slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m² dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par 25 % vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli- reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy - 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66 - 70 Gy), vai paātrinātās/hiperfrakcionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfrakcionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija - pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem - ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais vērtētais raksturlielums - dzīvildze bez progresēšanas (PFS) - TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā - $p = 0,0042$ (vidējais PFS: attiecīgi 11,4 pret 8,3 mēnešiem) ar vidējo novērošanas laiku 33,7 mēneši. Vidējā vispārējā dzīvildze TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (vidējā OS: attiecīgi 18,6 pret 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos, $p = 0,0128$. Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

Docetaksela efektivitāte sākotnējā ārstēšanā pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN

Vērtējamais raksturlielums	Docetaksels + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Vidējā dzīvildze bez progresēšanas (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI)	0,70 (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 pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- vērtība	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija pret 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 pret 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 vietu, T un N klīnisko stadiju un PSWHO)

** Logrank tests

*** Chi-kvadrāta tests

Dzīves kvalitātes raksturlielumi

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

Klīniskā ieguvuma raksturlielumi

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

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

- Sākotnēja ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Docetaksela drošība un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) sākotnējā ārstēšanā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši WHO klasifikācijai 0 vai 1 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 drošības vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika formāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu - 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5- fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu - 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5- fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT). Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. - 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 - 72 Gy). Primārās slimības vietas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes rezultāts, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests, $p = 0,0058$), nekā lietojot PF (vidējā OS: 70,6 pret 30,1 mēneši), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riskā attiecība (HR) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 - 0,90), vidējais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais rezultāts, PFS, liecināja par progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un vidējās PFS uzlabošanās par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, HR bija 0,71; 95% TI 0,56 - 0,90; *log-rank* tests $p = 0,004$. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte sākotnējā ārstēšanā pacientiem ar lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Vērtējamais raksturlielums	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)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-vērtība	0,0058	
Vidējā PFS (mēneši) (95% TI) Riska attiecība (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
**p- vērtība	0,71 (0,56-0,90)	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vērtība	0,070	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vērtība	0,209	

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

*nekorrigēts *log-rank* tests

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

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

NP - nav piemērojams

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā vēža slimniekiem ievadot 20 - 115 mg/m² devas. Docetaksela farmakokinētikas profils nav atkarīgs no devas lieluma un tam ir trīs daļas. Izvades pusperiods α , β un γ fāzēs ir attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1 stunda. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas. Pēc 100 mg/m² devas, kas ievadīta vienu stundu ilgās infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h µg/ml. Vidējās kopējā organisma klirensa un izkļedes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klirensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Ar ¹⁴C 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 fecēm. Aprēķināts, ka ar urīnu un fecēm izdalās attiecīgi 6% un 75% ievadītā radioaktīvā izotopa daudzuma. Aptuveni 80% radioaktīvā izotopa, kas izdalīts no fecēm, ir izvadīts pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais vielmaiņas produkts, trīs neaktīvi vielmaiņas produkti nelielā daudzumā un ļoti mazs daudzums preparāta neizmainītā veidā.

Docetaksela farmakokinētikas atkarība no pacientu grupām ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzamie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tam, kas bija gaidāms I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums. Nelielam skaitam pacientu ($n = 23$), kam klīnisko bioķīmisko analīžu rezultāti liecināja par viegliem vai vidēja smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem (ALAT un ASAT pārsniedz normas augšējo robežu 1,5 reizes vai vairāk, pie kam sārmainās fosfatāzes normas augšējā robeža ir pārsniegta 2,5 reizes vai vairāk), kopējais organisma klīrenss samazinās vidēji par 27% (skatīt apakšpunktu 4.2). Pacienti ar vieglu vai vidējas smaguma pakāpes šķidruma aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidruma aizturi dati nav pieejami.

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

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

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

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

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīts prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku. Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

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

Šķīdinātājs:

Etilspirts, bezūdens
Polisorbāts 80

6.2 Nesaderība

Šo preparātu nedrīkst jaukt kopā ar citiem preparātiem, izņemot tos, kas minēti apakšpunktā 6.6.

Neizmantojiet polivinilhlorīda (PVH) iekārtas vai ierīces. Docefrez nav saderīgs ar PVH iekārtām vai ierīcēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Flakons

24 mēneši-

Pagatavotais šķīdums

Pagatavotais šķīdums satur 24 mg/ml docetaksela, un tas ir jāizmanto uzreiz pēc pagatavošanas.

Ir pierādīts, ka pagatavotais šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 8 stundas, uzglabājot temperatūrā 2°C–8°C vai temperatūrā, kas zemāka par 25°C, bet galīgais infūziju šķīdums — 4 stundas, uzglabājot temperatūrā, kas ir zemāka par 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, temperatūrā 2–8°C, ja vien pagatavošana un tālāka atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Flakons ir jāuzglabā ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotu un atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Docefrez 20 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Pulvera flakons:

5 ml bezkrāsains 1. klases stikla flakons ar pelēku bromobutīla gumijas aizbāzni un hermētisku noņemamu alumīnija vāciņu zaļā krāsā.

Šķīdinātāja flakons:

1 ml bezkrāsains 1. klases stikla flakons ar pelēku bromobutīla gumijas aizbāzni un hermētisku noņemamu alumīnija vāciņu tumši zilā krāsā.

Katrs iepakojums satur:

- vienu vienreizējās devas pulvera flakonu ar 20 mg docetaksela (+ 22% virspildījums: 24,4 mg) un
- vienu vienreizējās devas šķīdinātāja flakonu ar 1 ml šķīdinātāja, kas paredzēts Docefrez

Virspildījumi ir iekļauti, lai nodrošinātu, ka pēc izšķīdināšanas ar visu šķīduma flakona tilpumu no flakona var iegūt minimālo ekstrahējamo atšķaidītā koncentrāta, kas satur 20 mg vai 80 mg docetaksela, tilpumu.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Docetaksels ir antineoplastisks līdzeklis un, kā citu iespējami citotoksisku maisījumu gadījumā, arī docetaksela šķīdumu sagatavošanas laikā ir jāievēro piesardzība. Visās darbībās ir jāizmanto

atbilstoša aseptiska tehnika.

Ja docetaksela pulveris, pagatavotais koncentrāts vai infūzijai paredzēts šķīdums nokļūst saskarē ar ādu, nekavējoties kārtīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni. Ja docetaksela pulveris, pagatavotais koncentrāts vai infūzijai paredzēts šķīdums nokļūst saskarē ar gļotādām, nekavējoties kārtīgi nomazgājiet tās ar ziepēm un ūdeni.

Pirms lietošanas pagatavotais koncentrāts un infūzijai paredzētais šķīdums ir rūpīgi jāapskata. Šķīdums, kas satur nogulsnes, ir jāizlej.

Neizmantojiet polivinilhlorīda (PVH) iekārtas vai ierīces. Docefrez nav saderīgs ar PVH iekārtām vai ierīcēm.

Docefrez pulveris un šķīdinātājs koncentrāta pagatavošanai infūziju šķīdumam ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Pagatavošanas norādījumi

Lai iegūtu pacientam nepieciešamo devu, iespējams, būs vajadzīgs vairāk nekā viens flakons. Piemēram, 140 mg docetaksela devai ir nepieciešams viens 80 mg iepakojums un trīs 20 mg iepakojumi. Nepieciešamajam Docefrez pulvera flakonu skaitam 5 minūšu laikā ir jāatļauj sasniegt istabas temperatūra (15°C–25°C).

Izmantojot šļirci un adatu, viss pareizā Docefrez šķīdinātāja flakona saturs ir jāizvelk un jāinjicē attiecīgajos Docefrez pulvera flakonos.

Lai nodrošinātu pilnīgu pulvera izšķīšanu, kārtīgi sakratiet (pulveris izšķīdīs ātrāk nekā 90 sekundēs). Pagatavotais šķīdums satur aptuveni 24 mg/ml docetaksela, un tas ir jāizmanto uzreiz pēc sagatavošanas.

Infūzijas šķīduma pagatavošana

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur ekstrahētu koncentrātu aptuveni 0,84 ml tilpumā, kas atbilst aptuveni 20 mg docetaksela. Koncentrāta tilpums (24 mg/ml docetaksela) atbilstoši pacientam nepieciešamajai devai (mg) ir jāizvelk (no atbilstošā flakonu skaita), izmantojot graduētu šļirci un adatu.

Koncentrāts ir jāinjicē 250 ml infūziju maisīņos vai pudelēs, kas satur 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijai.

Ja nepieciešama deva, kas ir lielāka par 200 mg docetaksela, ir jāizmanto lielāks daudzums augstāk minēto šķīdumu tā, lai galējā infūziju šķīdumā netiek pārsniegta docetaksela koncentrācija 0,74 mg/ml.

Infūziju maisīnā vai pudelē esošais šķīdums ir jā sajauc ar rokām, izmantojot šupojošas kustības.

Lietošanas veids

Docetaksela infūziju šķīdums ir jāizlieto 4 stundu laikā un aseptiski jāievada kā 1 stundas infūzija istabas temperatūrā un normālos gaismas apstākļos.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
Tālrs: +31-23-5685501
Fakss:+31-23-5685505

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/10/630/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 10. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šo preparātu ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docefrez 80 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs pulvera vienreizējās devas flakons satur 80 mg docetaksela (bezūdens) (docetaxel).
Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg docetaksela (docetaxel).

Palīgvielas: šķīdinātājs satur 35,4% etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts, liofilizēts pulveris.

Šķīdinātājs ir viskozs, dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Krūts dziedzera vēzis

Docefrez kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientēm ar:

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

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

Docefrez kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš citotoksisku terapiju šīs slimības dēļ nav saņēmušas.

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

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

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

Priekšdziedzera vēzis

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

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

Docefrez kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts sākotnējai terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu karcinomu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Docetaksela ievadīšanu izdara tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt apakšpunktu 6.6).

Ieteicamā deva

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

Priekšdziedzera vēža premedikācijas režīms perorālai deksametazona lietošanai ir 8 mg 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas, vienlaicīgi lietojot prednizonu vai prednizolonu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Docetakselu ievada vienu stundu ilgās infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

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

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

Lietojo kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m² ik pēc 3 nedēļām; trastuzumabu ievada reizi nedēļā. 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 kapēcitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m² ik pēc trīs nedēļām (kapēcitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m² ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas

ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs atpūtas periods). Lai aprēķinātu kapēcītabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapēcītabīna zāļu aprakstu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

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

Kunģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

- Sākotnēja ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)
Sākotnējai neoperējamas progresējošas galvas un kakla plakanšūnu karcinomas (SCCHN) ārstēšanai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5-fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m² dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.
- Sākotnēja 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 karcinomu (SCCHN) sākotnējai ārstēšanai 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 korekcija terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

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

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo skaitu mazāku par 500 šūnas/mm³ ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā, docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m² līdz 75 mg/m² un/vai no 75 līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

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

Kombinācijā ar cisplatīnu

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

Kombinācijā ar kapēcītabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāsamazina no 60 līdz 45 mg/m². 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits - līdz > 100 000 šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4). Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kas tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šādas:

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

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

Pivotālajos SCCHN pētījumos pacientiem, kuriem radās komplikēta Neitropēnija (tostarp ilgstoša Neitropēnija, febrila Neitropēnija vai infekcija), tika ieteikts lietots G-KSF, lai nodrošinātu profilaktisku aizsardzību (piemēram, 6. - 15. dienā) visos turpmākajos ciklos.

Īpašas pacientu grupas:

Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

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

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

Pediatriskā populācija

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

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

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu rezultātiem atšķirīgām pacientu grupām, preparāta lietošanai gados vecākiem pacientiem īpašu norādījumu nav.

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

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

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

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo nav pieejami attiecīgi dati (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Ja kombinācijā ar docetakselu lieto citus medikamentus, arī to kontrindikācijas ir spēkā.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstējot krūts dziedzeru un nesīkšņu plaušu vēzi, ja nav kontrindikāciju, dienu pirms docetaksela ievadīšanas var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdu grupas līdzekļiem 3 dienas pa 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg 2 reizes dienā). Tas var samazināt šķidrums aiztures gadījumu biežumu un smaguma pakāpi, kā arī paaugstinātas jutības reakciju smagumu. Pie

priekšdziedzera vēža premedikācija ir perorāla deksametazona 8 mg deva 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt apakšpunktu 4.2).

Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Vissmagākā neitropēnijas pakāpe iestājas vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kas iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tā var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kas saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo skaits atkal ir 1500 šūnas/mm^3 vai vairāk (skatīt apakšpunktu 4.2).

Ja docetaksela terapijas laikā novēro smagu neitropēniju (mazāk kā 500 šūnas/mm^3 septiņas dienas vai ilgāk), nākamajos terapijas ciklos ieteicams samazināt preparāta devu vai veikt simptomiem atbilstošus pasākumus (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pacientiem, kas tika ārstēti ar docetaksela kombināciju 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 apakšpunktus 4.2 un 4.8).

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Ādas reakcijas

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

Šķidruma aizture

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

Pacientiem, kam serumā bilirubīna koncentrācija ir lielāka par normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz vairāk nekā 3,5 reizes un sārmainās fosfatāzes koncentrācija normas augšējo robežu pārsniedz vairāk nekā 6 reizes, docetaksela devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu. Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kam ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu kombinētas terapijas veidā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Nervu sistēma

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

Toksiska ietekme uz sirdi

Sirds mazspēja novērota pacientiem, kas 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 apakšpunktu 4.8).

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

Citi norādījumi

Terapijas laikā gan vīriešiem, gan sievietēm jāizmanto kontracepcijas līdzekļi, un vīriešiem tie jāizmanto ne mazāk kā sešus mēnešus pēc terapijas beigām (skatīt apakšpunktu 4.6).

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzeru vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

Sastrēguma sirds mazspēja

Jānovēro, vai pacientēm terapijas laikā un novērošanas periodā neattīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi.

Leikoze

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

TAC ieguvuma/riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem starpanalizē nav pilnībā definēta (skatīt apakšpunktu 5.1).

Gados vecas pacientes

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

Priekšdziedzera vēža pētījumā no 333 pacientiem, kas 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, kas tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, gadījumu skaits saistībā ar izmaiņām nagos bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem, kas bija 65 gadus veci vai vecāki, salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Gadījumu skaits saistībā ar drudzi, caureju, anoreksiju un perifēru tūsku bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem, kas bija 75 gadus veci vai vecāki, salīdzinājumā ar jaunākiem par 65 gadiem.

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

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Docetakselam ir augsta saistīšanās spēja ar olbaltumvielām (vairāk kā 95%). Lai gan iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi nozīmētiem medikamentiem *in vivo* formāli nav pētīta, pētījumos *in vitro* ar zālēm, kuru saistīšanās spēja ar olbaltumvielām ir liela, tādām kā eritromicīns, difenhidramīns, propranolols, propafenons, fenitoīns, salicilskābes atvasinājumi, sulfametoksazols un nātrija valproāts, to ietekme uz docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām nav konstatēta. Turklāt docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām neietekmē arī deksametazons. Docetaksels neietekmē digitoksīna saistīšanās spēju.

Vienlaikus lietošana neietekmēja docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda farmakokinētiku. Ierobežoti viena nekontrolēta pētījuma dati liecina par docetaksela un karboplatīna mijiedarbību. Kombinācijā ar docetakselu karboplatīna klīrenss, salīdzinot ar agrāk aprakstītiem karboplatīna monoterapijas datiem, bija aptuveni par 50% augstāks.

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

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, proteāzes inhibitorus kā ritonavīru, kā arī azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, piemēram, ketokonazolu vai itraconazolu), docetaksels ir jāievada piesardzīgi. Mijiedarbības pētījumā ar pacientiem, kuri vienlaikus saņem ketokonazolu un docetakselu, ir pierādīts, ka ketokonazols 2 reizes samazina docetaksela klīrensa ātrumu. Iespējams, ka tas notiek tādēļ, ka docetaksela galvenais (vienīgais) metabolisma ceļš ir saistīts ar CYP3A4. Pat lietojot vismazākās docetaksela devas, var samazināties tā panesamība.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Par docetaksela lietošanu grūtniecēm datu 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 tā lietošana nav skaidri norādīta.

Kontracepcija sievietēm reproduktīvā vecumā:

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

Terapijas laikā jāizmanto droša kontracepcijas metode.

Neklīniskos pētījumos ir secināts, ka docetakselam piemīt genotoksiskas īpašības un tas var ietekmēt vīriešu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3).

Tādēļ vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu, nav ieteicams radīt bērnu terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās, kā arī ieteicams konsultēties par spermas iesaldēšanu pirms terapijas uzsākšanas.

Laktācijas periods:

Docetaksels ir lipofila viela, bet, vai tas izdalās ar mātes pienu, nav zināms.

Tādējādi, sakarā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām zīdaiņim, docetaksela terapijas laikā zīdīšana ir jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

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

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4) COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: 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 pieejamajiem 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 smagākai neitropēnijai bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnas/mm³) vidējais ilgums bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem.

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

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

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

Imūnās sistēmas traucējumi

Dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākšanas ir radies pārmērīgs jutīgums, un tā pakāpe ir no nelielas līdz vidējai. Visbiežāk ziņotie simptomi ir karstuma viļņi, izsitumi ar niezi vai bez niezes, muguras sāpes, aizdusa un drudzis vai drebuļi.

Smagākas blakusparādību izpausmes: hipotonija un/vai bronhu spazmas vai vispārēji izsitumi/eritēma (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neitrotoksicitātes izpausmēm, preparāta devu nepieciešams samazināt (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4). Vieglu vai vidēji smagu neirosensoru simptomu izpausmes ir raksturīgas ar parestēziju, dzīestēziju vai sāpēm, tostarp dedzinošu sajūtu. 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, tostarp lokalizētiem izsitumiem, galvenokārt uz pēdām un plaukstām (tostarp 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 smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4). Smagas nagu slimības ir raksturīgas 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.

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

Docefrez 100 mg/m² monoterapijā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila Neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifera sensora neiropātija (G3/4: 4,1%); Perifera motora neiropātija (G3/4: 4%); Garšas sajūtas izmaiņas (smagas 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; Hipertensija; Hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags 0,2%); Sāpes vēderā (smagas 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); Nagu bojājumi (smagi 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	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%)	

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi:

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vidējā kumulatīvā deva līdz terapijas beigām pārsniedza 1 000 mg/m² un vidējais laika periods 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), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kas nav saņēmuši premedikāciju (vidējā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr daži pacienti parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Docefrez 75 mg/m² monoterapijā

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 uztura traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifera sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifera motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 0,8%)	Nagu bojājumi (smagi: 0,8%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Astēnija (smaga: 12,4%); Šķidruma aizture (smaga: 0,8%); Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2%)

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu

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 uztura traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); Stomatīts (G3/4: 7,8%); Caureja (G3/4: 6,2%); Vemšana (G3/4: 5%); Aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,4%); Ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); Šķidruma aizture (smaga: 1,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%); G3/4 Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu

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 uztura traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifera 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	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,7%); Ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidrums aizture: (smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 0,3%)

Docefrez 100 mg/m² kombinācijā ar trastuzumabu

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Febrila neitropēnija (tostarp ar drudzi un antibiotiku lietošanu saistāma neitropēnija) vai neitropēniska sepse	
Vielmaiņas un uztura 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	Līmfātiskā 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	Palielināta ķermeņa masa	Izmeklējumi

Sirds funkcijas traucējumi

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

Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: Pacienti, kas saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija pret 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. Pacienti, kas tika ārstēti ar Herceptin un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neitropēnijas/neitropēniskas sepses sastopamība (23% pret 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar kapēcitabīnu

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 uztura traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: < 1%); Parestezija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifera neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīkle un balsene (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopecija (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 ekstremitātes (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifera tūska (G3/4: 1%)	Letarģija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu

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 uztura traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifera sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifera 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: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidruma aizture (smaga 0,6%)	

Apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 2,4 %) Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,7%)..		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G4: 59,2%); Trombocitopēnija (G4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztura 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 videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: <0,1%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi aistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		

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

Nervu sistēmas traucējumi

Novērošanas periodā nepārejošas perifēras neirosensoras izpausmes novēroja 12 pacientiem no 83 pacientiem ar perifēru sensoru neiropātiju pēc ķīmijterapijas beigām.

Sirds funkcijas traucējumi:

Novērojumu perioda laikā 18 no 1276 pacientēm aprakstīta arī sastūrīguma sirds mazspēja (SSM). Pētījumā ar pacientēm ar metastāzēm (TAX316) viena paciente katrā terapijas grupā nomira no sirds mazspējas.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērošanas periodā nepārejošu alopēciju novēroja 25 pacientiem no 736 pacientiem, kurām alopēcija bija ķīmijterapijas beigās.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Novērošanas periodā nepārejošu amenoreju novēroja 140 pacientēm no 251 pacientēm ar amenoreju pēc ķīmijterapijas.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījuma TAX 316 novērošanas periodā nepārejošu perifēru tūsku novēroja 18 pacientiem no 112 pacientēm ar perifēru tūsku ķīmijterapijas beigās, bet pētījumā GEICAM 9805 ķīmijterapijas beigās 4 no 5 pacientēm novēroja nepārejošu limfātisku tūsku..

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms.

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc vidēji 77 mēnešus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu saņemušajām pacientēm. Starp fluoruracilu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu saņemušajām pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

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

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

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Docefrez 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 uztura traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)
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/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Docefrez 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu galvas un kakla vēža gadījumā

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4:76,3%); Anēmija (G3/4:9,2%); Trombocitopēnija (G3/4:5,2%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (nesmaga)	
Vielmaiņas un uztura 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; Ezofāģīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Pireksija (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Palielināta ķermeņa masa	

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztura 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%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
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	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

Pēcregistrācijas pieredze

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

Ļoti retos gadījumos saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem un/vai staru terapiju ziņots par akūtu mieloleikozi un mielodisplastisku sindromu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Acu bojājumi

Ļoti reti ir aprakstīti pārejoši redzes traucējumi (fotopsijas, mirgošana, skotomas), kas parasti radās preparāta infūzijas laikā un bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tie bija atgriezeniski un pārgāja pēc infūzijas pārtraukšanas. Ļoti reti ir aprakstīta acu asarošana kopā ar konjunktivītu vai bez tā asaru kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārlieka asarošana.

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 un plaušu fibrozes gadījumi. Pacienti, kas 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 neitropēnisk enterokolīts. Reti aprakstīts ileuss un zarnu nosprostošanās.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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

4.9 Pārdozēšana

Ir aprakstīti daži Pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela Pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā dzīvības funkcijas. Pārdozēšanas gadījumā var sagaidīt nevēlamo blakusparādību pasūpināšanos. Primārās gaidāmās Pārdozēšanas izraisītās komplikācijas varētu izpausties kā kaulu smadzeņu darbības nomākums, perifēras neirotoksicitātes izpausmes un gļotādu iekaisums. Konstatējot pārdozēšanu, pacientam iespējami drīz jāsaņem G-KSF terapija. Atbilstoši nepieciešamībai var veikt citus piemērotus simptomātiskus pasākumus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: taksoīdu līdzekļi, ATK kods: L01CD 02

Preklīniskie dati

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis, kas veicina tubulīna apvienošanos 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.

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

Klīniskie dati

Krūts dziedzeru vēzis

Docefrez kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija

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

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzeru vēzi un KPS $\geq 80\%$ 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, kam 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 katrā 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 parakstīja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacientu, kas saņēma TAC, un 72% pacientu, kas saņēma FAC.

Starpanalīzi veica pēc vidēji 55 mēnešus ilga novērošanas perioda. Konstatēja nozīmīgi ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu. Pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinot ar FAC lietotājām, bija samazināta recidīva sastopamība pēc 5 gadiem (attiecīgi 25% pret 32%), t.i., absolūtais risks samazinājās par 7% ($p = 0,001$). Lietojot TAC, salīdzinājumā ar FAC, kopējā dzīvildze pēc 5 gadiem arī bija nozīmīgi palielināta (attiecīgi 87% pret 81%), t.i., nāves riska absolūtais samazinājums par 6% ($p = 0,008$). Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupas analizēja atbilstoši prospektīvi noteiktiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem.

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
		Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits							
Kopā	745	0,72	0,59 - 0,88	0,001	0,70	0,53 - 0,91	0,008
1 - 3	467	0,61	0,46 - 0,82	0,0009	0,45	0,29 - 0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63 - 1,08	0,17	0,94	0,66 - 1,33	0,72

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

Starpanalīzes posmā TAC labvēlīgo ietekmi nekonstatēja pacientēm ar 4 un vairāk pozitīviem limfmezgļiem (37% populācijas). Ietekme ir mazāk izteikta nekā pacientēm ar 1 - 3 pozitīviem limfmezgļiem. Šajā analīzes posmā ieguvuma/riska attiecība pacientēm ar 4 un vairāk pozitīviem limfmezgļiem nebija pilnībā definēta.

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta Docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedzeru vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedzeru vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaļā ar St. Gallen 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. - 3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m² lielu Docetaksela devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m² lielas doksorubicīna un 500 mg/m² lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m² lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m² liela fluoruracila un 500 mg/m² liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. Docetaksela tika ievadīts vienu stundu ilgās infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra

profilakse ar G-KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G-KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neutropēnijas, febrilas neutropēnijas un neutropēnisku infekciju sastopamība (skatīt apakšpunktu 4.8). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaļā 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.

Vidējais novērošanas ilgums bija 77 mēneši. Tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riska attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), $p = 0,01$). TAC grupā bija arī lielāka kopējā dzīvildze (OS – overall survival) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (riska attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), $p = 0,29$). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās.

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas saskaļā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

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

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

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

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

	TAC	FAC	Riska attiecība (TAC/FAC)	
Apakšgrupas	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	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

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

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

Docefrez monoterapijā

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

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā pret 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, p = 0,38) vai laiku līdz progresijai (27 nedēļas docetaksela gadījumā pret 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, p = 0,54), docetaksels palielina atbildes reakcijas pakāpi (52% pret 37%, p = 0,01) un saīsina laika periodu līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas pret 23 nedēļām, p = 0,007). Trim pacientēm (2%), kas saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidruma aizturi, kamēr 15 pacientēm (9%), kas saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoksicitāti (trīs nāvējošas sirds mazspējas gadījumi).

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

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

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m² 3 stundu ilgas infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro rezultātu kopējo atbildes reakciju (32% pret 25%, $p = 0,10$), docetaksels palielināja vidējo laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas pret 15,6 nedēļām; $p < 0,01$) un vidējo dzīvildzi (15,3 mēneši pret 12,7 mēnešiem; $p = 0,03$).

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

Docetaksela kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts III fāzes pētījums, kas ietvēra 429 pacientus ar metastatisku audzēju, kas iepriekšēju terapiju nebija saņēmušas. Izmantoja doksorubicīnu (50 mg/m^2) kopā ar docetakselu (75 mg/m^2) (AT kombinācija), ko salīdzināja ar doksorubicīna (60 mg/m^2) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m^2) (AC kombinācija). Abus ievadīšanas režīmus izmantoja ik pēc trīs nedēļām.

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

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

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

Docetaksela kombinācijā ar trastuzumabu

Docetaksela kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastatisku krūts dziedzera vēzi, kurām noverot izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastatiskas slimības dēļ. 186 pacientes 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 hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu ¹ n = 92	Docetaksels ¹ n = 94
Atbildes reakcijas pakāpe (95% TI)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēneši)	11,4	5,1

(95% TI)	(9,2 - 15,0)	(4,4 - 6,2)
Vidējais LLP (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)

LLP = laiks līdz progresijai; "ne" nozīmē, ka to nevar aprēķināt vai tas vēl nebija sasniegts.

¹Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, nepieciešamais ārstēto pacientu skaits)

² Aprēķinātā vidējā dzīvildze

Docefrez kombinācijā ar kapēcitabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapēcitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientiem randomizēti nozīmēja docetakselu (75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapēcitabīnu (1250 mg/m² divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs atpūtas periods). 256 pacientiem randomizēti nozīmēja tikai docetakselu (100 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapēcitabīnu, dzīvildze bija lielāka ($p = 0,0126$). Vidējā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapēcitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējā objektīvā atbildes reakcijas pakāpe visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapēcitabīnu, pret 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ($p = 0,0058$). Laika posms līdz slimības progresijai grupā, kas saņēma docetakselu un kapēcitabīna kombināciju, bija ilgāks ($p < 0,0001$). Vidējais laika posms līdz progresijai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetakselu un kapēcitabīna kombināciju, pret 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kas agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laika periods līdz slimības progresijai (12,3 nedēļas pret 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, ko 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 staru terapijas ($p < 0,01$).

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

Docefrez kombinācija ar platīna grupas preparātiem pacientiem, kuri ķīmijterapiju iepriekš nav saņēmuši

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacientiem ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, randomizēti nozīmēja vienu no sekojošiem terapijas režīmiem: docetaksels (T) 75 mg/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 (VCis), 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.

Dati par dzīvildzi, vidējo laika posmu līdz slimības progresijai un atbildes reakcijas pakāpi divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

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

Sekundārie rezultāti ietver sāpju izmaiņas, kopējo dzīves kvalitātes vērtējumu pēc *EuroQoL-5D*, plaušu vēža simptomu skalas un *Karnofsky performance status* pārmaiņas. Šo beigu punktu rezultāti apstiprina primāro beigu punktu rezultātus.

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

Priekšdziedzera vēzis

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais rezultāts): 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 laika periods līdz slimības progresijai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējā atbildes reakcijas pakāpe (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

- Mitoksantronu 12 mg/m² katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

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

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

<i>Galarezultāts</i>	<i>Docetaksels katru 3 nedēļu</i>	<i>Docetaksels katru nedēļu</i>	<i>Mitoksantrons katru 3 nedēļu</i>
<i>Pacientu skaits</i>	335	334	337
<i>Vidējā dzīvildze (mēneši)</i>	18,9	17,4	16,5
<i>95% TI</i>	(17,0 - 21,2)	(15,7 -19,0)	(14,4 -18,6)
<i>Riska attiecība</i>	0,761	0,912	--
<i>95% TI</i>	(0,619- 0,936)	(0,747 - 1,113)	--
<i>p - vērtība†*</i>	0,0094	0,3624	--
<i>Pacientu skaits</i>	291	282	300
<i>PSA**atbildes reakcijas biežums (%)</i>	45,4	47,9	31,7
<i>95% TI</i>	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
<i>p – vērtība*</i>	0,0005	< 0,0001	--
<i>Pacientu skaits</i>	153	154	157
<i>Sāpju atbildes reakcijas biežums (%)</i>	34,6	31,2	21,7
<i>95% TI</i>	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
<i>p – vērtība*</i>	0,0107	0,0798	--
<i>Pacientu skaits</i>	141	134	137
<i>Audzēja atbildes reakcijas biežums (%)</i>	12,1	8,2	6,6
<i>95% TI</i>	(7,2 -18,6)	(4,2 -14,2)	(3,0 -12,1)
<i>p – vērtība*</i>	0,1112	0,5853	--

†stratificēts logaritmiskais pakāpes tests

*statistiskās ticamības sākumpunkts = 0,0175

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Faktiski ir pierādīts, ka lietojot docetakselu katru nedēļu, tika uzrādīta nedaudz labāka drošība nekā lietojot docetakselu katru trešo nedēļu; ir iespējams, ka noteikts skaits pacientu var gūt labumu lietojot docetakselu katru nedēļu.

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku izmaiņu starp pētījuma grupām.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

*Nestratificēts log-rindas tests

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

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

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

Galvas un kakla vēzis

- Sākotnēja ķīmijterapija, km seko staru terapija (TAX 323)
Docetaksela lietošanas drošību un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX 323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši WHO 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, kam slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m² dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par 25 % vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli- reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy - 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66 - 70 Gy), vai paātrinātās/hiperfrakcionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfrakcionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija - pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem - ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais vērtētais raksturlielums - dzīvildze bez progresēšanas (PFS) - TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā - $p = 0,0042$ (vidējais PFS: attiecīgi 11,4 pret 8,3 mēnešiem) ar vidējo novērošanas laiku 33,7 mēneši. Vidējā vispārējā dzīvildze TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (vidējā OS: attiecīgi 18,6 pret 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos, $p = 0,0128$. Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

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

Vērtējamais raksturlielums	Docetaksels + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Vidējā dzīvildze bez progresēšanas (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI)	0,70 (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 pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- vērtība	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija pret 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 pret 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 vietu, T un N klīnisko stadiju un PSWHO)

** Logrank tests

*** Chi-kvadrāta tests

Dzīves kvalitātes raksturlielumi

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

Klīniskā ieguvuma raksturlielumi

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

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

- Sākotnēja ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Docetaksela drošība un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) sākotnējā ārstēšanā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši WHO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām grupām. Pētījuma populācija ietvēra pacientus ar tehniski nerezecējamu audzēju, pacientus ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un pacientus, kuru terapijas mērķis bija orgāna saglabāšana. Efektivitātes un drošības vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika formāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu - 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5- fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu - 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5- fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT). Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. - 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot fracionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 - 72 Gy). Primārās slimības vietas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes rezultāts, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests, $p = 0,0058$), nekā lietojot PF (vidējā OS: 70,6 pret 30,1 mēneši), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riskā attiecība (HR) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 - 0,90), vidējais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais rezultāts, PFS, liecināja par progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un vidējās PFS uzlabošanās par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, HR bija 0,71; 95% TI 0,56 - 0,90; *log-rank* tests $p = 0,004$. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte sākotnējā ārstēšanā pacientiem ar lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Vērtējamais raksturlielums	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	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Vidējā PFS (mēneši) (95% TI) Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p- vērtība	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret 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 + 5-FU

*nekoriģēts *log-rank* tests

**nekoriģēts *log-rank* tests, nekoriģēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

*** *Chi*-kvadrāta tests, nekoriģēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

NP - nav piemērojams

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā vēža slimniekiem ievadot 20 - 115 mg/m² devas. Docetaksela farmakokinētikas profils nav atkarīgs no devas lieluma un tam ir trīs daļas. Izvades pusperiods α , β un γ fāzēs ir attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1 stunda. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas. Pēc 100 mg/m² devas, kas ievadīta vienu stundu ilgās infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h µg/ml. Vidējās kopējā organisma klirensa un izkļedes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klirensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Ar ¹⁴C 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 fecēm. Aprēķināts, ka ar urīnu un fecēm izdalās attiecīgi 6% un 75% ievadītā radioaktīvā izotopa daudzuma. Aptuveni 80% radioaktīvā izotopa, kas izdalīts no fecēm, ir izvadīts pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais vielmaiņas produkts, trīs neaktīvi vielmaiņas produkti nelielā daudzumā un ļoti mazs daudzums preparāta neizmainītā veidā.

Docetaksela farmakokinētikas atkarība no pacientu grupām ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzamie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tam, kas bija gaidāms I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums. Nelielam skaitam pacientu ($n = 23$), kam klīnisko bioķīmisko analīžu rezultāti liecināja par viegliem vai vidēja smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem (ALAT un ASAT pārsniedz normas augšējo robežu 1,5 reizes vai vairāk, pie kam sārmainās fosfatāzes normas augšējā robeža ir pārsniegta 2,5 reizes vai vairāk), kopējais organisma klīrenss samazinās vidēji par 27% (skatīt apakšpunktu 4.2). Pacienti ar vieglu vai vidējas smaguma pakāpes šķidruma aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidruma aizturi dati nav pieejami.

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

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

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

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

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīts prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku. Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

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

Šķīdinātājs:

Etilspirts, bezūdens
Polisorbāts 80

6.3 Nesaderība

Šo preparātu nedrīkst jaukt kopā ar citiem preparātiem, izņemot tos, kas minēti apakšpunktā 6.6.

Neizmantojiet polivinilhlorīda (PVH) iekārtas vai ierīces. Docefrez nav saderīgs ar PVH iekārtām vai ierīcēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Flakons

24 mēneši-

Pagatavotais šķīdums

Pagatavotais šķīdums satur 24 mg docetaksela, un tas ir jāizmanto uzreiz pēc pagatavošanas.

Ir pierādīts, ka pagatavotais šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 8 stundas, uzglabājot temperatūrā 2°C–8°C vai temperatūrā, kas zemāka par 25°C, bet galīgais infūziju šķīdums — 4 stundas, uzglabājot temperatūrā, kas ir zemāka par 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, temperatūrā 2–8°C, ja vien pagatavošanas tālāka atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Flakons ir jāuzglabā ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotu un atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Docefrez 80 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Pulvera flakons:

15 ml bezkrāsains 1. klases stikla flakons ar pelēku bromobutīla gumijas aizbāzni un hermētisku noņemamu alumīnija vāciņu asinsarkanā krāsā.

Šķīdinātāja flakons:

5 ml bezkrāsains 1. klases stikla flakons ar pelēku bromobutīla gumijas aizbāzni un hermētisku noņemamu alumīnija vāciņu brūnā krāsā.

Katrs iepakojums satur:

- vienu vienreizējās devas pulvera flakonu ar 80 mg docetaksela (+ 18% virspildījums: 94,4 mg) un
- vienu vienreizējās devas šķīdinātāja flakonu ar 4 ml šķīdinātāja, kas paredzēts Docefrez (35,4% etilspirta polisorbātā 80).

Virspildījumi ir iekļauti, lai nodrošinātu, ka pēc izšķīdināšanas ar visu šķīduma flakona tilpumu no flakona var iegūt minimālo ekstrahējamo atšķaidītā koncentrāta, kas satur 20 mg vai 80 mg docetaksela, tilpumu.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Docetaksels ir antineoplastisks līdzeklis un, kā citu iespējami citotoksisku maisījumu gadījumā, arī

docetaksela šķīdumu sagatavošanas laikā ir jāievēro piesardzība. Visās darbībās ir jāizmanto atbilstoša aseptiska tehnika.

Ja docetaksela pulveris, pagatavotais koncentrāts vai infūzijai paredzēts šķīdums nokļūst saskarē ar ādu, nekavējoties kārtīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni. Ja docetaksela pulveris, pagatavotais koncentrāts vai infūzijai paredzēts šķīdums nokļūst saskarē ar gļotādām, nekavējoties kārtīgi nomazgājiet tās ar ziepēm un ūdeni.

Pirms lietošanas pagatavotais koncentrāts un infūzijai paredzētais šķīdums ir rūpīgi jāapskata. Šķīdums, kas satur nogulsnes, ir jāizlej.

Neizmantojiet polivinilhlorīda (PVH) iekārtas vai ierīces. Docefrez nav saderīgs ar PVH iekārtām vai ierīcēm.

Docefrez pulveris un šķīdinātājs koncentrāta pagatavošanai infūziju šķīdumam ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Pagatavošanas norādījumi

Lai iegūtu pacientam nepieciešamo devu, iespējams, būs vajadzīgs vairāk nekā viens flakons. Piemēram, 140 mg docetaksela devai ir nepieciešams viens 80 mg iepakojums un trīs 20 mg iepakojumi. Nepieciešamajam Docefrez pulvera flakonu skaitam 5 minūšu laikā ir jāatļauj sasniegt istabas temperatūra (15°C–25°C).

Izmantojot šļirci un adatu, viss pareizā Docefrez ... flakona saturs ir jāizvelk un jāinjicē attiecīgajos Docefrez pulvera flakonos.

Lai nodrošinātu pilnīgu pulvera izšķīšanu, kārtīgi sakratiet (pulveris izšķīdīs ātrāk nekā 90 sekundēs).

Pagatavošanas šķīdums satur aptuveni 24 mg/ml docetaksela, un tas ir jāizmanto uzreiz pēc sagatavošanas.

Infūzijas šķīduma pagatavošana

Pēc atšķaidīšanas katrs flakons satur ekstrahētu koncentrātu aptuveni 0,84 ml tilpumā, kas atbilst aptuveni 20 mg docetaksela. Koncentrāta tilpums (24 mg/ml docetaksela) atbilstoši pacientam nepieciešamajai devai (mg) ir jāizvelk (no atbilstošā flakonu skaita), izmantojot graduētu šļirci un adatu.

Koncentrāts ir jāinjicē 250 ml infūziju maisīšos vai pudelēs, kas satur 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijai.

Ja nepieciešama deva, kas ir lielāka par 200 mg docetaksela, ir jāizmanto lielāks daudzums augstāk minēto šķīdumu tā, lai galējā infūziju šķīdumā netiek pārsniegta docetaksela koncentrācija 0,74 mg/ml.

Infūziju maisīnā vai pudelē esošais šķīdums ir jā sajauc ar rokām, izmantojot šupojošas kustības.

Lietošanas veids

Docetaksela infūziju šķīdums ir jāizlieto 4 stundu laikā un aseptiski jāievada kā 1 stundas infūzija istabas temperatūrā un normālos gaismas apstākļos.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
Tālrs: +31-23-5685501
Fakss: +31-23-5685505

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/10/630/002

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 10. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šo preparātu ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai farmakovigilances sistēma, kas aprakstīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī iekļautajā 6 redakcijā, kas datēta ar 2010 gada janvāri, būtu izveidota un darbotos pirms zāļu laišanas tirgū un laikā, kamēr zāles atrodas tirgū.

Riska pārvaldības plāns

Nav piemērojams.

Šis pieteikums ir balstīts uz atsauces zālēm, attiecībā uz kurām nepastāv drošuma apsvērumi, kas pieprasa noteiktus riska mazināšanas pasākumus.

PADZ

Šo zāļu PADZ iesniegšanas grafikam jāsakrīt ar atsauces zāļu PADZ iesniegšanas grafiku.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

20 mg kartona kastītē

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docefrez 20 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Docetaxel

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

Katrs vienai devai paredzēts pulvera flakons satur 20 mg bezūdens docetaksela. Pēc izšķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātājs:
Polisorbāts 80 un bezūdens etanols

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons ar pulveri
1 flakons ar šķīdinātāju

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Atšķaidīt pirms lietošanas. **Tikai vienreizējai lietošanai.**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenoza ievadīšana, pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS.

Īpaši piesardzības pasākumi, apejoties ar medikamentu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER. LĪDZ:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Flakonu uzglabāt ārējā kartona iepakojumā, lai sargātu no gaismas -

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PRĒPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PRĒPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Jebkuras neizlietotās zāles vai izmantotais materiāls ir jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/10/630/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

FLAKONS/DOCEFREZ 20 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docefrez 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Docetaxel

Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas atšķaidīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER. LĪDZ:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg bezūdens docetaksela
Pēc izšķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg bezūdens docetaksela.

6. CITA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTOKSISKS.

Īpaši piesardzības pasākumi, apejoties ar medikamentu.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Docefrez 20 mg šķīdinātāja flakona etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docefrez 20 mg ŠĶĪDINĀTĀJS

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER. LĪDZ:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 ml šķīdinātāja (35,4 % etilspirta šķīdums polisorbātā 80)

6. CITA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

80 mg kartona iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docefrez 80 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Docetaxel

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

Katrs vienai devai paredzēts pulvera flakons satur 80 mg bezūdens docetaksela. Pēc izšķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg/ml docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šķīdinātājs:
Polisorbāts 80 un etanols, bezūdens

Sīkākai informācijai skatiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons ar pulveri
1 flakons ar šķīdinātāju

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Atšķaidīt pirms lietošanas. **Tikai vienreizējai lietošanai.**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenoza ievadīšana, pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS.
Īpaši piesardzības pasākumi, apejoties ar medikamentu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER. LĪDZ:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai sargātu no gaismas -

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Jebkuras neizlietotās zāles vai izmantotais materiāls ir jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/10/630/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

80 mg pulvera flakona etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docefrez 80 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Docetaxel
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas atšķaidīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER. LĪDZ:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg docetaksela (bezūdens)
Pēc izšķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg bezūdens docetaksela.

6. CITA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTOKSISKS.

Īpaši piesardzības pasākumi, apejoties ar medikamentu.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

80 mg šķīdinātāja flakona etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docefrez 80 mg pulvera šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER. LĪDZ:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 ml šķīdinātāja (35,4 % etilspirta šķīdums polisorbātā 80)

6. CITA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Docefrez 20 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Docetaxel

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai slimnīcas farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Docefrez un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Docefrez lietošanas
3. Kā lietot Docefrez
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Docefrez
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DOCEFREZ UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Docefrez satur aktīvo vielu docetakselu. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skujām. Tas pieder pretvēža medikamentu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

Docefrez atsevišķi vai kopā ar citiem preparātiem izmanto šādu veidu vēža ārstēšanā:

- progresējuša krūts dziedzera vēža terapijai gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu
- krūts dziedzera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu
- nesīkšņu plaušu vēža terapijai (NSCLC) gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu
- priekšdziedzera vēža terapijai kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu
- metastatiska kuņģa vēža ārstēšanai kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.
- galvas un kakla vēža ārstēšanai kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

2. PIRMS DOCEFREZ LIETOŠANAS

Nelietojiet Docefrez šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu Docefrez sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība

Īpaša piesardzība, lietojot Docefrez, nepieciešama šādos gadījumos

Informējiet ārstu, ja jums ir:

- sirds problēmas
- aknu problēmas
- nieru problēmas

Pirms katras Docefrez ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu Docefrez.

Lai vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc Docefrez infūzijas, jo īpaši - alergiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) - vienu dienu pirms Docefrez ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl vienu vai divas dienas.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

It īpaši, pastāstiet ārstam, ja jūs lietojat zāles, kas satur jebkuras no tālāk uzskaitītajām aktīvajām vielām:

- rītonavirs un citi proteāzes inhibitori, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai.
- ketokonazols un intrakonazols, lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai
- ciklosporīns, lieto imūnās sistēmas nomākšanai (piemēram, pēc transplantācijas)
- eritromicīns, antibiotika, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai

Grūtniecība

Konsultējieties ar ārstu pirms jebkādu medikamentu lietošanas.

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

Jums NEDRĪKST iestāties grūtniecībā, kamēr lietojat šo medikamentu, un Jums obligāti jāizmanto droša kontracepcijas metode terapijas laikā, jo Docefrez var kaitēt auglim. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar Docefrez, nav ieteicams radīt bērnu terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās, kā arī ieteicams konsultēties par spermas iesaldēšanu pirms terapijas uzsākšanas, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Zīdīšanas periods

Laikā, kad Jūs ārstē ar Docefrez, zīdīt bērnu NEDRĪKST.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Docefrez ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, zinot, ka tas var izraisīt reiboni, nogurumu un gībšanu, ja Jūs novērojat jebkuru no šīm blakusparādībām, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu Docefrez sastāvdaļām

Šķīdinātājs satur mazas etanola (alkohols) devas, mazāk kā 100 mg devā.

3. KĀ LIETOT DOCEFREZ

Jūsu ārsts aprēķinās devu atkarībā no ķermeņa virsmas laukuma m² (atkarībā no ķermeņa masas un auguma) un Jūsu vispārējā stāvokļa.

Docefrez Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists. To ievada vēnā pa pilienam (intravenoza infūzija), tā ilgs apmēram vienu stundu. Parasti Jums Docefrez infūzija jāsaņem reizi trīs nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un noteiktu blakusefektu

parādīšanās, Jūsu ārsts var mainīt preparāta devu un/vai ievadīšanas biežumu. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja jums rodas drudzis, caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas.

Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles pirms Docefrez terapijas uzsākšanas vai terapijas laikā:

- lai samazinātu alerģisko reakciju rašanos vai šķidruma aizturi (premedikācija ar iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu kā deksametazonu);
- lai stimulētu asins šūnu veidošanos kaulu smadzenēs (piemēram, filgrastims).

Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Docefrez var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības pēc sastopamības biežuma tiek iedalītas šādi:

- ļoti bieži: skar vairāk kā 1 no 10 lietotājiem;
- bieži: skar 1 līdz 10 no 100 lietotājiem;
- retāk: skar 1 līdz 10 no 1000 lietotājiem;
- reti: skar 1 līdz 10 no 10000 lietotājiem;
- ļoti reti: skar mazāk kā 1 no 10000 lietotājiem;
- nav novērots: biežums, pamatojoties uz pieejamības datiem, nav nosakāms.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša Docefrez lietošanas ir sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums (visas ļoti bieži sastopamas).

Nekavējoties informējiet ārstu vai māsu infūzijas laikā vai tūlīt pēc infūzijas, ja novērojat jebkādu no minētajiem alerģisko reakciju simptomiem (ļoti bieži sastopamas):

- pietūkums, ādas reakcijas, nieze;
- spīlēšanas sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības;
- drudzis vai drebuļi;
- sāpes mugurā;
- zems asins spiediens.

Citas ļoti bieži sastopamas blakusparādības:

- drudzis*: tūlīt pastāstiet ārstam vai farmaceitam;
- infekcijas, ieskaitot pneimoniju un asins saindēšanos;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija, ar simptomiem kā bālums, vājums);
- samazināts balto asins šūnu skaits (paaugstināta uzņēmība pret infekcijām);
- samazināts trombocītu skaits (paaugstināts neparedzētas asiņošanas risks);
- alerģiskas reakcijas (skatiet iepriekš);
- galvassāpes*, bezmiegs*;
- nejutīgums vai tirpšanas un durstīšanas sajūta, garšas traucējumi (nervu bojājuma dēļ);
- sāpes locītavās vai muskuļos;
- acu iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska, ko izraisījusi šķidruma izplatīšanās no limfmezgliem uz apkārtējiem audiem neraksturīgās vietās;
- roku, pēdu, kāju pietūkums;
- elpas trūkums, klepus*;
- pilošs deguns vai iesnas; rīkles un deguna iekaisums*;
- deguna asiņošana;

- čūlas mutes dobumā;
- nelaba dūša, vemšana, gremošanas traucējumi*, sāpes vēderā*;
- caureja, aizcietējumi*;
- matu izkrišana;
- 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 noiet, *;
- muskuļu sāpes un stīvums, muguras vai kaulu sāpes*;
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums*;
- nogurums, sāpes, gripai līdzīgi simptomi*;
- ēstgribas zudums (anoreksija), ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās*.

Bieži sastopamas blakusparādības:

- mutes sēnīšu infekcija (orālā kandidiāze);
- atūdeņošanās;
- reibonis, dzirdes traucējumi;
- pazemināts asins spiediens (hipotensija), sirds mazspēja; neregulāra sirdsdarbība (aritmija);
- sausa mute, apgrūtināta vai sāpīga rīšana, barības vada iekaisums (ezofagīts);
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (asins analīzēs).

Retāk sastopamas blakusparādības:

- ģībšana;
- injekcijas vietā ādas reakcijas, vēnas iekaisums vai pietūkums;
- resnās zarnas, tievo zarnu iekaisums; zarnu perforācija;
- asins recekļi.

Kad Docefrez tiek lietots kopā ar citām pretvēža zālēm, dažu blakusparādību sastopamība vai smaguma pakāpe var palielināties. Blakusparādības, kas apzīmētas ar "*" , ir novērotas, lietojot Docefrez kombinācijā ar citām zālēm.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām jums izpaužas smagi, lūdzam par tām informēt ārstu vai slimnīcas farmaceitu.

5. KĀ UZGLABĀT DOCEFREZ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Docefrez nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt ārējā kartona iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Pagatavotais šķīdums jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas.

Ir pierādīts, ka pagatavotais šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 8 stundas, uzglabājot pie 2°C līdz 8°C vai līdz 25°C, un gala šķīdums infūzijai - 4 stundas istabas temperatūrā.

Šķīdums infūzijām, uzglabājot temperatūrā, kas zemāka par 25 °C, jāizlieto 4 stundu laikā.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Docefrez satur

- Aktīvā viela ir docetaksels.
Docefrez 20 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Viens flakons satur 20 mg bezūdens docetaksela. Pēc izšķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg docetaksela.
Šķīdinātājs satur 35,4% etanola un polisorbāta 80.

Docefrez ārējais izskats un iepakojums

Docefrez 20 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai:

Flakons ar pulveri: Docefrez ir balts, liofilizēts pulveris, kas tiek piegādāts caurspīdīgā stikla flakonā ar pelēku gumijas aizbāzni bez lateksa un zaļu alumīnija vāciņu.

Flakons ar šķīdinātāju: 1 ml dzidra, caurspīdīga šķīduma, kas tiek piegādāts stikla flakonā ar pelēku gumijas aizbāzni bez lateksa un zilu alumīnija vāciņu.

Viens iepakojums satur: 1 flakonu ar pulveri un 1 flakonu ar šķīdinātāju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
Tālr. +31 (0)23 568 5501

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi apstiprināta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā:
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

DOCEFREZ 20 MG PULVERA UN ŠĶĪDINĀTĀJA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA KONCENTRĀTA PAGATAVOŠANAI LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

Pirms DOCEFREZ koncentrāta šķīduma vai Docefrez infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu

1. PREPARĀTA APRAKSTS

Docefrez 20 mg pulveris ir balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris, kas satur 20 mg (ar pārpildījumu līdz 22%: 24,4 mg) bezūdens docetaksela. Docefrez šķīdinātājs ir 35,4% bezūdens etanola šķīdums polisorbātā 80. Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg docetaksela.

2. IEPAKOJUMA VEIDS

Docefrez ir pieejams vienreizējas devas flakonos.

Viens Docefrez 20 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai iepakojums satur vienu flakonu ar vienu devu docetaksela (20 mg docetaksela, kas atbilst 24,4 mg liofilizēta pulvera) un vienas devas flakonu ar 1 ml šķīdinātāja, kas sastāv no 35,4% bezūdens etanola šķīduma polisorbātā 80.

Papildu pildījums pēc atšķaidīšanas ar visu pievienotā Docefrez šķīdinātāja flakona saturu nodrošina to, ka minimālais no flakona paņemamais bāzes šķīduma tilpums, kas ir 0,84 ml, satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Docefrez flakoni ir jāuzglabā ledusskapī. Nesasaldēt. Docefrez nedrīkst izmantot pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kartona iepakojuma un flakoniem.

2.1 Docefrez 20 mg pulvera flakons

Docefrez 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

- Docefrez 20 mg flakons satur baltu vai gandrīz baltu liofilizētu pulveri 5 ml dzidra stikla flakonā ar 20 mm pelēku gumijas aizbāzni, kas noslēgts ar tumši zaļu noņemamu alumīnija vāciņu.
- Viens Docefrez 20 mg flakons satur 20 mg bezūdens docetaksela (ar 22% papildu pildījumu: 24,4 mg docetaksela).

2.2 Docefrez 20 mg šķīdinātāja flakons

Docefrez šķīdinātājs ir 35,4% etanola šķīdums polisorbātā 80.

Docefrez 20 mg pulvera šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

- Docefrez 20 mg šķīdinātāja flakons ir 1 ml bezkrāsains 1. klases stikla flakons ar 20 mm un pelēku brombutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar 20 mm tumši zilu noņemamu alumīnija vāciņu.

- Viens 20 mg/0,5 ml Docefrez šķīdinātāja flakons satur 1 ml 35,4% etanola šķīdumu polisorbātā 80.

Papildu pildījums pēc atšķaidīšanas ar visu pievienotā Docefrez šķīdinātāja flakona saturu nodrošina to, ka minimālais no flakona paņemamais bāzes šķīduma tilpums satur attiecīgi 20 mg vai 80 mg bezūdens docetaksela.

3. IETEIKUMI DROŠAI LIETOŠANAI

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

Ja Docefrez koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docefrez koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

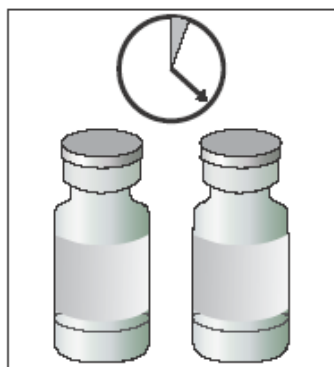
4. ŠĶĪDUMA SAGATAVOŠANA INTRAVERNOZAI IEVADĪŠANAI

Nedrīkst izmantot nevienu PVC aprīkojumu vai ierīci. Docefrez nav piemērots PVC aprīkojumam vai ierīcēm.

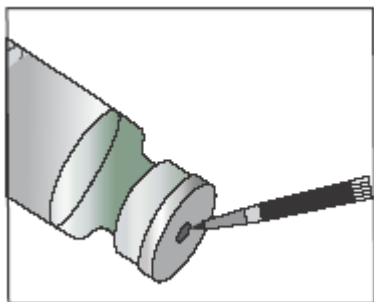
Docefrez pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir tikai vienreizējai lietošanai.

4.1. Docefrez bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

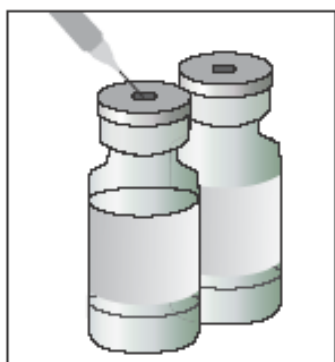
4.1.1 Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Docefrez iepakojumu skaits uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25 °C).



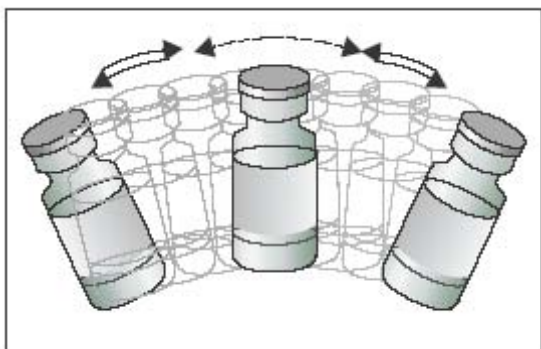
4.1.2 Izmantojot šļirci ar adatu, flakonu nedaudz piešķiebjot, no flakona aseptiski paņem visu Docefrez šķīdinātāja daudzumu.



4.1.3 Visu šļirces saturu injicē atbilstošā Docefrez flakonā.

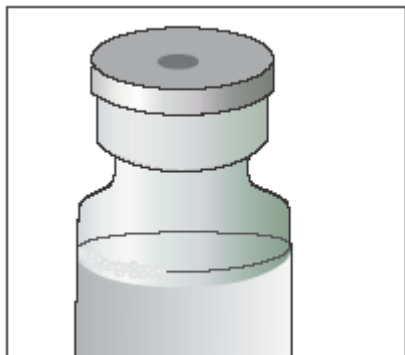


4.1.4 Izvelciet šļirci un adatu un kārtīgi sakratiet, lai pulveris pilnīgi izšķīstu.



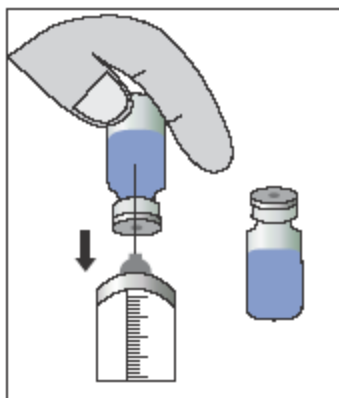
4.1.5 Paturiet pudelīti ar pagatavoto šķīdumu 5 minūtes istabas temperatūrā (līdz 25°C) un tad pārbaudiet, vai šķīdums ir viendabīgs un dzidrs.

Pagatavotais šķīdums satur aptuveni 24 mg/ml docetaksela, un tas jāizlieto uzreiz pēc pagatavošanas. Taču, ir pierādīta iepriekš pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte, kas ir 8 stundas, ja tas tiek uzglabāts no 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).



4.2. Infūzijas šķīduma pagatavošana

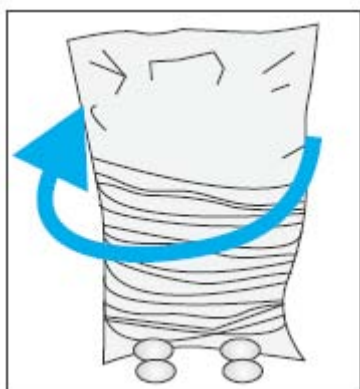
4.2.1 Var būt nepieciešams vairāk par vienu pagatavotā šķīduma pudelīti, lai iegūtu pacientam vajadzīgo devu. Balstoties uz pacientam vajadzīgo devu, kas izteikta mg, aseptiskā veidā, izmantojot šļirci ar iedaļām un adatu, izsūciet attiecīgo pagatavotā šķīdumu daudzumu. Piemēram, lai iegūtu 140 mg docetaksela devu, nepieciešams viens 80 mg un trīs 20 mg iepakojumi. Pagatavotais šķīdums satur ~ 24 mg/ml docetaksela, kas atbilst izvelkamajam daudzumam aptuveni 20 mg/0,84 ml un 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Nepieciešamo bāzes šķīduma tilpumu injicē 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijai. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 200 mg docetaksela, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml, infūzijas nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina.



4.2.3 Šūpojot infūziju maisu vai pudeli ar rokām, samaisa tā saturu.



4.2.4 Docefrez infūzijas šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā. To ievada aseptiski, istabas temperatūrā (līdz 25°C) un normālā apgaismojumā, 1 stundu ilgas infūzijas veidā.

4.2.5 Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, Docefrez bāzes un infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsnēm ir jāiznīcina.



5. IZNĪCINĀŠANA

Visus materiālus, kas izmantoti atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Docefrez 80 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Docetaxel

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Docefrez un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Docefrez lietošanas
3. Kā lietot Docefrez
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Docefrez
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DOCEFREZ UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Docefrez satur aktīvo vielu docetakselu. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām. Tas pieder pretvēža medikamentu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

Docefrez atsevišķi vai kopā ar citiem preparātiem izmanto šādu veidu vēža ārstēšanā:

- progresējuša krūts dziedzera vēža terapijai gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu
- krūts dziedzera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu
- nesīkšūnu plaušu vēža terapijai (NSCLC) gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu
- priekšdziedzera vēža terapijai kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu
- metastatiska kuņģa vēža ārstēšanai kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.
- galvas un kakla vēža ārstēšanai kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

2. PIRMS DOCEFREZ LIETOŠANAS

Nelietojiet Docefrez šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu Docefrez sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība

Īpaša piesardzība, lietojot Docefrez, nepieciešama šādos gadījumos

Informējiet ārstu, ja jums ir:

- sirds problēmas
- aknu problēmas
- nieru problēmas

Pirms katras Docefrez ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu Docefrez.

Lai vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc Docefrez infūzijas, jo īpaši - alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) - vienu dienu pirms Docefrez ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl vienu vai divas dienas.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

It īpaši, pastāstiet ārstam, ja jūs lietojat zāles, kas satur jebkuras no tālāk uzskaitītajām aktīvajām vielām:

- ritonavirs un citi proteāzes inhibitori, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai.
- ketokonazols un intrakonazols, lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai
- ciklosporīns, lieto imūnās sistēmas nomākšanai (piemēram, pēc transplantācijas)
- eritromicīns, antibiotika, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai

Grūtniecība

Konsultējieties ar ārstu pirms jebkādu medikamentu lietošanas.

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

Jums NEDRĪKST iestāties grūtniecībā, kamēr lietojat šo medikamentu, un Jums obligāti jāizmanto droša kontracepcijas metode terapijas laikā, jo Docefrez var kaitēt auglim. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar Docefrez, nav ieteicams radīt bērnu terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās, kā arī ieteicams konsultēties par spermas iesaldēšanu pirms terapijas uzsākšanas, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Zīdīšanas periods

Laikā, kad Jūs ārstē ar Docefrez, zīdīt bērnu NEDRĪKST.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Docefrez ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, zinot, ka tas var izraisīt reiboni, nogurumu un ģībšanu, ja Jūs novērojat jebkuru no šīm blakusparādībām, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu Docefrez sastāvdaļām

Šķīdinātājs satur mazas etanola (alkohols) devas, mazāk kā 100 mg devā.

3. KĀ LIETOT DOCEFREZ

Jūsu ārsts aprēķinās devu atkarībā no ķermeņa virsmas laukuma m² (atkarībā no ķermeņa masas un auguma) un Jūsu vispārējā stāvokļa.

Docefrez Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists. To ievada vēnā pa pilienam (intravenoza infūzija), tā ilgs apmēram vienu stundu. Parasti Jums Docefrez infūzija jāsaņem reizi trīs nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un noteiktu blakusefektu

parādīšanās, Jūsu ārsts var mainīt preparāta devu un/vai ievadīšanas biežumu. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja jums rodas drudzis, caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas.

Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles pirms Docefrez terapijas uzsākšanas vai terapijas laikā:

- lai samazinātu alerģisko reakciju rašanos vai šķidruma aizturi (premedikācija ar iekšķīgi lietojamo kortikoīdu kā deksametazons);
- lai stimulētu asins šūnu veidošanos kaulu smadzenēs (piemēram, filgrastims).

Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Docefrez var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības pēc sastopamības biežuma tiek iedalītas šādi:

- ļoti bieži: skar vairāk kā 1 no 10 lietotājiem;
- bieži: skar 1 līdz 10 no 100 lietotājiem;
- retāk: skar 1 līdz 10 no 1000 lietotājiem;
- reti: skar 1 līdz 10 no 10000 lietotājiem;
- ļoti reti: skar mazāk kā 1 no 10000 lietotājiem;
- nav novērots: biežums, pamatojoties uz pieejamības datiem, nav nosakāms.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša Docefrez lietošanas ir sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums (visas ļoti bieži sastopamas).

Nekavējoties informējiet ārstu vai māsu infūzijas laikā vai tūlīt pēc infūzijas, ja novērojat jebkādu no minētajiem alerģisko reakciju simptomiem (ļoti bieži sastopamas):

- pietūkums, ādas reakcijas, nieze;
- spīlēšanas sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības;
- drudzis vai drebuļi;
- sāpes mugurā;
- zems asins spiediens.

Citas ļoti bieži sastopamas blakusparādības:

- drudzis*: tūlīt pastāstiet ārstam vai farmaceitam;
- infekcijas, ieskaitot pneimoniju un asins saindēšanos;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija, ar simptomiem kā bālums, vājums);
- samazināts balto asins šūnu skaits (paaugstināta uzņēmība pret infekcijām);
- samazināts trombocītu skaits (paaugstināts neparedzētas asiņošanas risks);
- alerģiskas reakcijas (skatiet iepriekš);
- galvassāpes*, bezmiegs*;
- nejutīgums vai tirpšanas un durstīšanas sajūta, garšas traucējumi (nervu bojājuma dēļ);
- sāpes locītavās vai muskuļos;
- acu iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska, ko izraisījusi šķidruma izplatīšanās no limfmezgliem uz apkārtējiem audiem neraksturīgās vietās;
- roku, pēdu, kāju pietūkums;
- elpas trūkums, klepus*;
- pilošs deguns vai iesnas; rīkles un deguna iekaisums*;
- deguna asiņošana;

- čūlas mutes dobumā;
- nelaba dūša, vemšana, gremošanas traucējumi*, sāpes vēderā*;
- caureja, aizcietējumi*;
- matu izkrišana;
- 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 noiet, *;
- muskuļu sāpes un stīvums, muguras vai kaulu sāpes*;
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums*;
- nogurums, sāpes, gripai līdzīgi simptomi*;
- ēstgribas zudums (anoreksija), ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās*.

Bieži sastopamas blakusparādības:

- mutes sēnīšu infekcija (orālā kandidiāze);
- atūdeņošanās;
- reibonis, dzirdes traucējumi;
- pazemināts asins spiediens (hipotensija), sirds mazspēja; neregulāra sirdsdarbība (aritmija);
- sausa mute, apgrūtināta vai sāpīga rīšana, barības vada iekaisums (ezofagīts);
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (asins analīzēs).

Retāk sastopamas blakusparādības:

- ģībšana;
- injekcijas vietā ādas reakcijas, vēnas iekaisums vai pietūkums;
- resnās zarnas, tievo zarnu iekaisums; zarnu perforācija;
- asins recekļi.

Kad Docefrez tiek lietots kopā ar citām pretvēža zālēm, dažu blakusparādību sastopamība vai smaguma pakāpe var palielināties. Blakusparādības, kas apzīmētas ar "*" , ir novērotas, lietojot Docefrez kombinācijā ar citām zālēm.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām jums izpaužas smagi, lūdzam par tām informēt ārstu vai slimnīcas farmaceitu.

5. KĀ UZGLABĀT DOCEFREZ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Docefrez nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt ārējā kartona iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Pagatavotais šķīdums jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas.

Ir pierādīts, ka pagatavotais šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 8 stundas, uzglabājot pie 2°C līdz 8°C vai līdz 25°C, un gala šķīdums infūzijai - 4 stundas istabas temperatūrā.

Šķīdums infūzijai, uzglabājot temperatūrā, kas zemāka par 25 °C, jāizlieto 4 stundu laikā.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Docefrez satur

- Aktīvā viela ir docetaksels.
Docefrez 80 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Viens flakons satur 80 mg bezūdens docetaksela. Pēc atšķaidīšanas 1ml koncentrāta satur 24 mg docetaksela. Šķīdinātājs satur 35,4% etanola un polisorbāta 80.

Docefrez ārējais izskats un iepakojums

Docefrez 80 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai:

Flakons ar pulveri: Docefrez ir balts, liofilizēts pulveris, kas tiek piegādāts caurspīdīgā stikla flakonā ar pelēku gumijas aizbāzni bez lateksa un asinssarkanu alumīnija vāciņu.

Flakons ar šķīdinātāju: 4 ml dzidra, caurspīdīga šķīduma, kas tiek piegādāts stikla flakonā ar pelēku gumijas aizbāzni bez lateksa un brūnu alumīnija vāciņu.

Viens iepakojums satur: 1 flakonu ar pulveri un 1 flakonu ar šķīdinātāju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nīderlande
Tālrunis: +31 (0)23 568 5501

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi apstiprināta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā:
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

DOCEFREZ 80 MG PULVERA UN ŠĶĪDINĀTĀJA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA KONCENTRĀTA PAGATAVOŠANAI LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

Pirms Docefrez koncentrāt bāzes šķīduma vai Docefrez infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu

1. PREPARĀTA APRAKSTS

Docefrez 80 mg pulveris ir balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris, kas satur 80 mg (ar pārpildījumu līdz 18%: 94,4 mg) bezūdens docetaksela. Docefrez šķīdinātājs ir 35,4% bezūdens etanola šķīdums polisorbātā 80. Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 24 mg docetaksela.

2. IEPAKOJUMA VEIDS

Docefrez ir pieejams vienreizējas devas flakonos.

Viens Docefrez 80 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai iepakojums satur vienu flakonu ar vienu devu docetaksela (80 mg docetaksela, kas atbilst 94,4 mg liofilizēta pulvera) un vienas devas flakonu ar 4,0 ml šķīdinātāja, kas sastāv no 35,4% bezūdens etanola šķīduma polisorbātā 80.

Papildu pildījums pēc atšķaidīšanas ar visu pievienotā Docefrez šķīdinātāja flakona saturu nodrošina to, ka minimālais no flakona paņemamais bāzes šķīduma tilpums, kas ir 3,36 ml, satur 80 mg bezūdens docetaksela.

Docefrez flakoni ir jāuzglabā ledusskapī. Nesasaldēt. Docefrez nedrīkst izmantot pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kartona iepakojuma un flakoniem.

2.1 Docefrez 80 mg pulvera flakons

Docefrez 80 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

- Docefrez 80 mg flakons satur baltu vai gandrīz baltu liofilizētu pulveri 15 ml dzidra stikla flakonā ar 20 mm pelēku gumijas aizbāzni, kas noslēgts ar tumši zaļu noņemamu alumīnija vāciņu.
- Viens Docefrez 80 mg flakons satur 80 mg bezūdens docetaksela (ar 18% papildu pildījumu: 94,4 mg docetaksela).

2.2 Docefrez 80 mg šķīdinātāja flakons

Docefrez šķīdinātājs ir 35,4 % etanola šķīdums polisorbātā 80.

Docefrez 80 mg pulvera šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

- Docefrez 80 mg šķīdinātāja flakons ir 5 ml bezkrāsains 1. klase stikla flakons ar 20 mm un pelēku brombutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar 20 mm tumši zilu noņemamu alumīnija vāciņu.
- Viens Docefrez 80 mg šķīdinātāja flakons satur 4 ml 35,4% etanola šķīdumu polisorbātā 80. Papildu pildījums pēc atšķaidīšanas ar visu pievienotā Docefrez šķīdinātāja flakona saturu nodrošina to, ka minimālais no flakona paņemamais bāzes šķīduma tilpums satur attiecīgi 20 mg vai 80 mg bezūdens

docetaksela.

3. IETEIKUMI DROŠAI LIETOŠANAI

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

Ja Docefrez koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docefrez koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

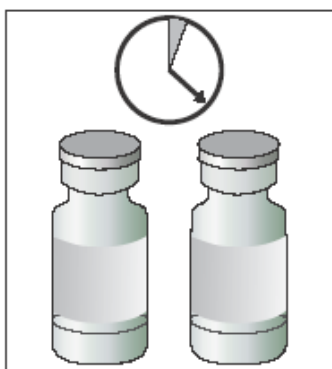
4. ŠĶĪDUMA SAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI IEVADĪŠANAI

Nedrīkst izmantot nevienu PVC aprīkojumu vai ierīci. Docefrez nav piemērots PVC aprīkojumam vai ierīcēm.

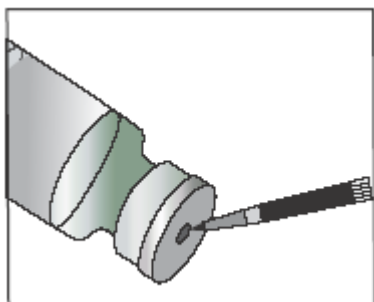
Docefrez pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir tikai vienreizējai lietošanai.

4.1. Docefrez bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

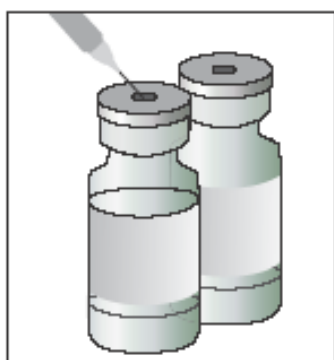
4.1.1 Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Docefrez iepakojumu skaits uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25 °C).



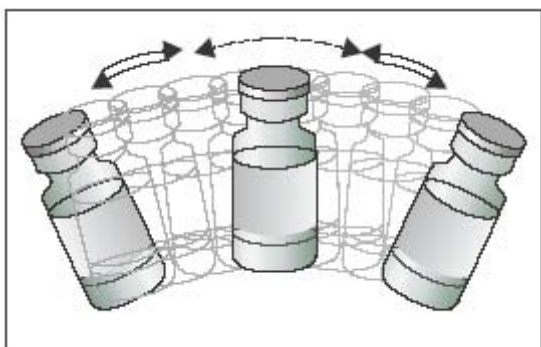
4.1.2 Izmantojot šļirci ar adatu, flakonu nedaudz piešķiebjot, no flakona aseptiski paņem visu Docefrez šķīdinātāja daudzumu.



4.1.3 Visu šļirces saturu injicē atbilstošā Docefrez flakonā.

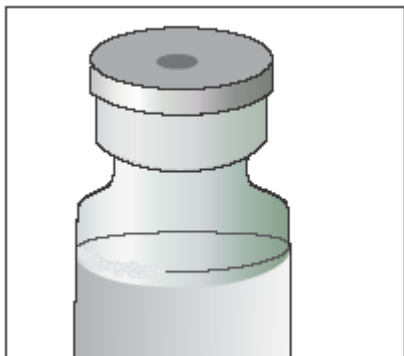


4.1.4 Izvelciet šļirci un adatu un kārtīgi sakratiet, lai pulveris pilnīgi izšķīstu.



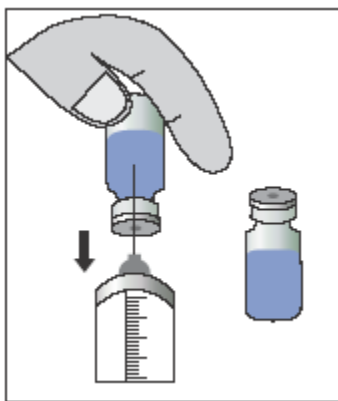
4.1.5 Paturiet pudelīti ar pagatavoto šķīdumu 5 minūtes istabas temperatūrā (līdz 25°C) un tad pārbaudiet, vai šķīdums ir viendabīgs un dzidrs.

Pagatavotais šķīdums satur aptuveni 24 mg/ml docetaksela, un tas jāizlieto uzreiz pēc pagatavošanas. Taču, ir pierādīta iepriekš pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte, kas ir 8 stundas, ja tas tiek uzglabāts no 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).



4.2. Infūzijas šķīduma pagatavošana

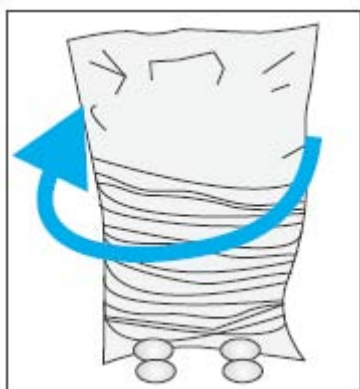
4.2.1 Var būt nepieciešams vairāk par vienu pagatavotā šķīduma pudelīti, lai iegūtu pacientam vajadzīgo devu. Balstoties uz pacientam vajadzīgo devu, kas izteikta mg, aseptiskā veidā, izmantojot šļirci ar iedaļām un adatu, izsūciet attiecīgo pagatavotā šķīdumu daudzumu. Piemēram, lai iegūtu 140 mg docetaksela devu, nepieciešams viens 80 mg un trīs 20 mg iepakojumi. Pagatavotais šķīdums satur ~ 24 mg/ml docetaksela, kas atbilst izvēlamajam daudzumam aptuveni 20 mg/0,84 ml un 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Nepieciešamo bāzes šķīduma tilpumu injicē 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijai. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 200 mg docetaksela, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml, infūzijas nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina.



4.2.3 Šūpojot infūziju maisu vai pudeli ar rokām, samaisa tā saturu.



4.2.4 Docefrez infūzijas šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā. To ievada aseptiski, istabas temperatūrā (līdz 25°C) un normālā apgaismojumā, 1 stundu ilgas infūzijas veidā.

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



5. IZNĪCINĀŠANA

Visus materiālus, kas izmantoti atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas