

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela (*Docetaxelum*).

Viens 1 ml flakons satur 20 mg docetaksela.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 1 ml koncentrāta flakons satur 0,5 ml bezūdens etilspirta (395 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientiem ar:

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

Adjuvantu terapiju drīkst saņemt tikai tās pacientes ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem kritērijiem attiecībā uz agrīna krūts vēža primāro ārstēšanu ķīmijterapija ir piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts tādu pacientu ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šīs slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI monoterapija ir indicēta pacientiem ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ārstēšanas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro pārmērīgu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts pacienšu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

DOCETAXEL KABI ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas iepriekšējas ķīmijterapijas.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts nerezecējama, lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju šīs slimības ārstēšanai.

Priekšdziedzera vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem, kuriem ir pret kastrāciju rezistents metastātisks priekšdziedzera vēzis.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) un ar prednizonu vai prednizolonu, vai bez tiem ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Krūts, nesīkšūnu plaušu, kuņģa, galvas un kakla vēža gadījumā, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai, neatkarīgi no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots prednizons vai prednizolons, ieteicamā premedikācijas shēma ir 8 mg deksametozona iekšķīgi 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

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

Krūts vēzis

Operējama krūts 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 vienu reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas pielāgošana terapijas laikā"). Pacientēm ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ieteicamā docetaksela deva monoterapijā 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 ievadot vienu reizi nedēļā. Pivotalā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

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

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā drīkst lietot ilgstoši.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

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

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

Devas pielāgošana terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

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

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

Krūts vēža adjuvanta terapija

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

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri sākotnēji saņēmuši 75 mg/m² docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnām/mm³, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju vai smagu nehematoloģisku toksicitāti nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Par cisplatīna devas pielāgošanu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

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

Ieteicamās devas pielāgošana toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šāda:

Toksicitāte	Devas pielāgošana
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet 5-FU devu par 20%. Otrā reize: tad samaziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet docetaksela un 5-FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, nocentrālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu un bilirubīna līmenis > 1 reizi pārsniedza normas augšējo robežu; šiem pacientiem devu samazināt neiesaka un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Datu par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediātriskā populācija

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

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

Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Hematoloģija

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

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

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

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

Pacientiem ar neitropēniju, īpaši kuņģa-zarnu trakta komplikāciju attīstības risku, ieteicams ievērot piesardzību. Lai gan lielākā daļa gadījumu radās docetakselu saturošas shēmas lietošanas pirmā vai otrā cikla laikā, enterokolīts var attīstīties jebkurā laikā un var izraisīt nāvi jau slimības pirmajā dienā. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes agrīnas izpausmes (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu "Hematoloģija" un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

skaitā smagāka paaugstinātas jutības reakcija. Docetaksela terapijas uzsākšanas laikā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Ziņots par tādiem smagiem simptomiem kā izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Saistībā ar docetaksela terapiju ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*), tādām kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Pacienti ir jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro. Ja rodas par šīm reakcijām liecinošas pazīmes un simptomi, jāapsver docetaksela lietošanas pārtraukšana.

Šķidruma aizture

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

Elpošanas traucējumi

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

Ja rodas jauni vai pastiprinās esošie plaušu simptomi, pacienti rūpīgi jākontrolē, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Līdz diagnozes noskaidrošanai, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Nervu sistēma

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

Toksiska ietekme uz sirdi

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

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

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu kombinācijās, kurās ietilpa doksorubicīns, 5-fluoruracils un/vai ciklofosfamīds, radās kambaru aritmija, ieskaitot kambaru tahikardiju, dažreiz ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

Acu bojājumi

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

Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

Ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem, docetakselu lietojot kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primārajiem ļaundabīgajiem audzējiem. Jauni primāri ļaundabīgie audzēji (ieskaitot akūtu mieloleikozi, mielodisplastisko sindromu un nehodžkina limfomu) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc docetakselu saturošas terapijas. Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas jauni primāri ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, lietojot docetakselu pēc pirmā vai otrā cikla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, masīvu audzēju, strauju progresēšanu) rūpīgi jānovēro. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama dehidratācijas korekcija un augsta urīnskābes līmeņa ārstēšana.

Citi norādījumi

Sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

Papildus piesardzība, lietojot zāles krūts vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

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

Gados vecāki cilvēki

Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā

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

Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezistentā priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX 327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija vecumā no 65 gadiem vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo izmaiņu nagos sastopamība bija $\geq 10\%$ pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem ar terapiju saistītā drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība bija $\geq 10\%$ salīdzinājumā ar pacientiem jaunākiem par 65 gadiem.

Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Hormonjutīga priekšdziedzera vēža pētījumā (STAMPEDE) no 545 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu ik pēc 3 nedēļām, 296 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 48 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Salīdzinot ar pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem, ≥ 65 gadus veciem pacientiem docetaksela grupā biežāk tika ziņots par paaugstinātas jutības reakciju, neitropēniju, anēmiju, šķidruma aizturi, aizdusu un nagu bojājumiem. Neviens sastopamības biežuma pieaugums nepārsniedza 10% salīdzinājumā ar kontroles grupu. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem biežāk (vismaz par 10% biežāk) nekā gados jaunākiem pacientiem tika ziņots par neitropēniju, anēmiju, caureju, aizdusu un augšējo elpceļu infekciju.

Piesardzība, lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacients III fāzes pētījuma daļā un 79 pacienti 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 sastopamība bija lielāka gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija sastopamība (visām smaguma pakāpēm) bija par $\geq 10\%$ lielāka pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

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

Palīgvielas

Šīs zāles satur 395 mg alkohola (etilspirta) 1 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

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

Tā kā šīs zāles parasti ievada lēni 1 stundas laikā, alkohola iedarbība var mazināties.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur, piemēram, propilēnglikolu vai etilspirtu, var izraisīt etilspirta uzkrāšanos un izraisīt blakusparādības, it īpaši maziem bērniem ar zemu vai nenobriedušu vielmaiņaskapacitāti.

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

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

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

Docetakselam ir augsta saistīšanās spēja ar olbaltumvielām (vairāk kā 95%). Lai gan iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi nozīmētām zālēm *in vivo* oficiāli 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 deksametazons neietekmē docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmē digitoksīna saistīšanās spēju.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm, kuras saņem docetakselu reproduktīvā vecumā, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, un vīriešiem jāiesaka izvairīties no bērna radīšanas, kā arī nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja tas ir noticis.

Docetaksela genotoksiskās riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, taču nav zināms, vai tas cilvēkam izdalās mātes pienā. Tāpēc iespējamo blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka docetaksels var ietekmēt tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tas nozīmē, ka vīriešiem, kurus paredzēts ārstēt ar docetakselu, pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanas iespējām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā un šo zāļu izraisītas blakusparādības var pasliktināt pacienta spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m² un 75 mg/m² docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX 327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski nozīmīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);

- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

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

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

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

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

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

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

Lietošanai kombinācijā ar ADT un prednizonu vai prednizolonu (STAMPEDE pētījums) nevēlamās blakusparādības, kas radušās 6 docetaksela terapijas ciklu laikā un kuru sastopamība docetaksela terapijas grupā bija vismaz par 2% lielāka nekā kontroles grupā, ir norādītas, izmantojot CTCAE klasifikāciju.

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži.

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, zāļu devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Viegliem vai vidēji smagiem neirosensoriem simptomiem ir raksturīga

parestēzija, dizestēzija vai sāpes, tostarp dedzinoša sajūta. Neiromotorās izpausmes galvenokārt raksturojas ar vājumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojas 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, piemēram, izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos tā rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagi nagu bojājumi raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

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

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

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Mediānā kumulatīvā deva līdz terapijas pārtraukšanai pārsniedza 1 000 mg/m² un mediānais laika periods līdz šķidruma aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (mediānā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (mediānā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

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

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

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

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensoroneiropātija (G3/4:3,7%); Perifēra motoroneiropātija (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	Alopēcija;		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
audu bojājumi	Nagu bojājumi (smagi:0,7%); Ādas reakcijas (G3/4:0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi	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%)

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

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

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

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

Sirds funkcijas traucējumi

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
		Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letarģija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%)	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un 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%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT (STAMPEDE pētījums) augsta riska lokāli progresējoša vai metastātiska hormonjutīga priekšdziedzeru vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3-4: 12%); Anēmija; Febrila neitropēnija (G3-4: 15%)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3-4: 1%)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Cukura diabēts (G3-4: 1%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs (G3: 1%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (≥G3: 2%) ^a ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (G3: 1%); Klepus (G3: 0%); Augšējo elpceļu infekcija (G3: 1%)	Faringīts (G3: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3: 3%); Stomatīts (G3: 0%); Aizcietējums (G3: 0%); Slikta dūša (G3: 1%); Dispepsija; Sāpes vēderā (G3: 0%); Meteorisms	Vemšana (G3: 1%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3: 3%) ^a ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letargija (G3-4: 2%); Gripai līdzīgi simptomi (G3: 0%); Astēnija (G3: 0%); Šķidruma aizture	Drudzis (G3: 1%); Mutes kandidoze; Hipokalcēmija (G3: 0%); Hipofosfatēmija (G3-4: 1%); Hipokaliēmija (G3: 0%)

^aNo GETUG AFU15pētījuma

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	(G3/4:1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4:<0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģibonis (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%)	Limfātiskā tūska (G3/4:0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:5,0%); Stomatīts (G3/4:6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4:0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4:0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša:<3%); Ādas bojājumi (G3/4:0,6%); Nagu bojājumi (G3/4:0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4:0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4:0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4:0,2%)	

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

Nervu sistēmas traucējumi

TAX316 pētījumā perifēra sensora neiropātija terapijas laikā sākās un novērošanas periodā turpinājās 84 pacientēm (11,3%) TAC grupā un 15 pacientēm (2%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 10 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 2 pacientēm (0,3%) FAC grupā.

GEICAM9805 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Sirds funkcijas traucējumi

TAX 316 pētījuma 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā novēroja sastrēguma sirds mazspēju (SSM). Visām pacientēm, izņemot pa vienai pacientei katrā apakšgrupā, SSM diagnosticēja vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanās perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas patientes TAC grupā un 4 patientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) nevienai no pacientēm TAC grupā nebija SSM un 1 paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ, bet SSM turpinājās 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

TAX316 pētījumā alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%).

Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā alopēcija, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā. Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka alopēcija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Pētījumā TAX316 amenoreju, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 202 pacientēm no 744 pacientēm (27,2%) TAC grupā un 125 pacientēm (17,0%) no 736 pacientēm FAC grupā. Amenoreja novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) bija saglabājusies 121 pacientei (16,3%) no 744 pacientēm TAC grupā un 86 pacientēm (11,7%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā, saglabājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) amenoreja bija saglabājusies 7 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījumā TAX316 perifēru tūsku, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, novēroja 119 no 774 TAC grupas pacientēm (16,0%) un 23 no 736 FAC grupas pacientēm (3,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) perifēra tūska bija saglabājusies 19 TAC grupas pacientēm (2,6%) un 4 FAC grupas pacientēm (0,5%).

Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas

ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

Pētījumā TAX316 astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas, tika aprakstīta 236 no 744 pacientēm (31,7%) TAC grupā un 180 no 736 pacientēm (24,5%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 29 TAC grupas pacientēm (3,9%) un 16 FAC grupas pacientēm (2,2%).

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūska nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Līmfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās limfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms

TAX316 pētījumā pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika konstatēta 3 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm. Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas periodā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Par mielodisplastisko sindromu ziņoja divām no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

GEICAM 9805 pētījuma laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze radās 1 no 532 (0,2%) pacientiem TAC grupā. Pacientiem FAC grupā netika ziņots par leikozes gadījumiem. Nevienā no grupām nevienai pacientei netika diagnosticēts mielodisplastiskais sindroms.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Tabulā zemāk redzams, ka 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas sastopamība samazinājās pacientiem, kas saņēma primāru profilaksi ar G-KSF pēc tam, kad tā tika noteikta kā obligāta GEICAM pētījuma TAC grupā.

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)
Neitropēniska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniska infekcija (3.-4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 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%);	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neitropātija (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%)	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 76,3%); Anēmija (G3/4: 9,2%);	Febrila neitropēnija	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Trombocitopēnija (G3/4:5,2%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (nesmaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; Konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4:1,7%)	Aritmija (G3/4: 0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4:0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
polipus)			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5 %); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%); Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4:12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4:0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (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)

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotalos klīniskajos pētījumos

pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

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. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

Nervu sistēmas traucējumi

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

Acu bojājumi

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

Ausu un labirinta bojājumi

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

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Ir aprakstīti kambaru aritmijas, ieskaitot kambaru tahikardiju (biežums nav zināms), gadījumi (dažreiz ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijās ar citām zālēm, ieskaitot doksorubicīnu, 5-fluoruracilu un/vai ciklofosfamīdu.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms).

Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā.

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiforme*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze

(AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ir ziņots par neatgriezeniskas alopēcijas gadījumiem (biežums nav zināms).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Ir novērota atkārtota reakcija injekcijas vietā (ādas reakcijas atkārtotā agrākas ekstravazācijas vietā pēc docetaksela ievadīšanas citā vietā), kas attīstījās iepriekšējās ekstravazācijas vietā (biežums nav zināms).

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

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju. Novērota hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija, parasti saistībā ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem un īpaši ar caureju. Ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, kas var būt letāls (biežums nav zināms).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Lietojot docetakselu, ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiski produkti, taksāni, ATĶ kods: L01CD02

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās analīzēs konstatēts, ka docetaksels *in vitro* ir citotoksisks pret dažādām peļu un cilvēka audzēju šūnu līnijām, kā arī 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.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvantā terapija

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

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

Galīgā analīze tika veikta pēc 96 mēnešu mediānā faktiskā novērošanas perioda. Tika pierādīts, kasalīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami labāka. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi 39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t.i., par 6% samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās arī kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar FAC (attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69% gadījumu), t.i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ($p = 0,002$). Tā kā ieguvums, kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm un kopējo dzīvildzi nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

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

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

		Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits							
Kopā	745	0,8	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,9	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,7-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta DOCETAXEL KABI lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nu 75 mg/m²lielu DOCETAXEL KABI devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m²lielas doksorubicīna un 500 mg/m² lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m²lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m²liela fluoruracila un 500 mg/m²liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā) kā adjuvantu terapiju pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām 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). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. DOCETAXEL KABI tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles tika ievadītas intravenozi pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā tika noteikta 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 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

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

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos – tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riska attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Mediānajā novērošanas laikā – 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētajām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (riska attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos - 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.

Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)).

Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

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

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupa tika analizēta saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem primārā analīzē (mediānais novērošanas laiks 77 mēneši) (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm ar krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos (terapijai paredzēto pacientu populācijas analīze)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska attiecība*	95% TI
Kopā	539	0,68	0,49-0,93
1. vecuma grupa			
<50 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	0,40-1,1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47-1,12

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

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

Apakšgrupas	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI)	p vērtība
Atbilst relatīvajām ķīmijterapijas indikācijām ^a				
Nē	18/214	26/227	0,796	0,4593

Apakšgrupas	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI)	p vērtība
	(8,4%)	(11,5%)	(0,434 – 1,459)	
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 Koksa (Cox) proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

DOCETAXEL KABI monoterapijā

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

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

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

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

Atklātu, daudzcentru, randomizētu III fāzes pētījumu veica, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m² 1 stundu ilgās infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m² 3 stundu ilgās infūzijas veidā. Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro mērķa kritēriju - kopējās atbildes reakcijas rādītāju (32%, salīdzinot ar 25%, p = 0,10), docetaksels palielināja mediāno laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; p < 0,01) un mediāno dzīvildzi (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; p = 0,03).

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts, III fāzes pētījums, iekļaujot 429 iepriekš neārstētas pacientes ar metastātisku audzēju, lai salīdzinātu doksorubicīnu (50 mg/m²) kombinācijā ar docetakselu (75 mg/m²) (AT grupa) un doksorubicīnu (60 mg/m²) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (AC grupa). Abas ievadīšanas shēmas izmantoja 1. dienā ik pēc trīs nedēļām.

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

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

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 186 pacientes randomizēja docetaksela (100 mg/m²) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacientu 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 pacientu pārbaudīja, izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacientu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacientu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

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

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

²Aprēķinātā mediānā dzīvildze.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta, kontrolēta, daudzcentru, III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar docetakselu (75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m² divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka (p = 0,0126). Mediānā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu (p = 0,0058). Laiks līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks (p < 0,0001). Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšņu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laiks līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m² docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%). Pacientiem, kurus ārstēja ar docetakselu (75 mg/m²), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem (p < 0,01), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem (p < 0,01), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm (p = 0,06) vai pēc staru terapijas (p < 0,01). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet mediānais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

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

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacienti ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšņu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, tika randomizēti vienai no šādām terapijas shēmām: docetaksels (T) 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m² 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6 mg/ml·min) 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām; vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m², pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m² cisplatīna (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais mērķa kritērijs):			
Mediānā dzīvildze mēnešos	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]

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā, daudzcentru III fāzes pētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS $\geq$ 60 tika randomizēti šādās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m²katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m²vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas;
- mitoksantrons 12 mg/m²katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

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

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

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

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

[†]stratificēts *log-rank* tests.

*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175.

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns.

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

STAMPEDE pētījums

Vienlaicīgi ar standarta aprūpi (ADT) ievadīta docetaksela drošumu un efektivitātipacientiem ar augsta riska lokāli progresējošu vai metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā, daudzcentru, vairāku grupu, vairāku posmu (*multi-arm multi-stage-MAMS*) pētījumā ar nepārtrauktu II/III fāzes dizainu (STAMPEDE – MRC PR08). Interesējošajās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 1776 vīriešu dzimuma pacienti:

- standarta aprūpe+ docetaksels 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši. 1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai standarta aprūpes grupā; pievienojot docetakselu standarta aprūpei, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 19 mēnešiem (RA = 0,76, 95% TI = 0,62-0,92, p=0,005).

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un standarta aprūpi pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (STAMPEDE)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ standarta aprūpe	Tikai standarta aprūpe
Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi skaits	362	724
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	62	43
95% TI	51-73	40-48
Koriģēta riska attiecība	0,76	
95% TI	(0,62-0,92)	
p - vērtība ^a	0,005	
Dzīvildze bez neveiksmes ^b		

Mediāna (mēneši)	20,4	12
95% TI	16,8-25,2	9,6-12
Koriģēta riska attiecība	0,66	
95% TI	(0,57-0,76)	
p - vērtība ^a	<0,001	

^ap – vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hromoterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

^bDzīvildze bez neveiksmes: laiks no randomizācijas līdz pirmajam pierādījumam par vismaz vienu bioķīmisko neveiksmi (definēta kā PSA līmeņa paaugstināšanās par 50%, salīdzinot ar minimālo vērtību 24 nedēļu laikā, un virs 4 ng/ml, ko apstiprina atkārtotas analīzes vai ārstēšana); progresēšana vai nu vietēji, limfmezglos, vai arī distāli metastazējoties; ar skeletu saistīts notikums; vai nāve no priekšdziedzera vēža.

CHAARTED pētījums

Androgēnu deprivācijas terapijas (ADT) sākumā lietota docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā III fāzes daudzcentru pētījumā (CHAARTED). Divās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 790 vīriešu dzimuma pacienti:

- ADT + docetaksels 75 mg/m² ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

Kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai ADT grupā; pievienojot docetakselu ADT, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 13,6 mēnešiem (riska attiecība (RA) = 0,61, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Efektivitātes rezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela un ADT efektivitāte, ārstējot pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (CHAARTED)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība ^a	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība ^a	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim ^b		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
p - vērtība ^{a**}	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai ^c		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība ^{a**}	< 0,0001	--

^a Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

* p - vērtība aprakstīšanai.

** PSA atbildes reakcija: priekšdziedzera specifiskā antigēna atbildes reakcija: PSA līmenis <0,2 ng/ml, ko nosaka divos secīgos mērījumos ar vismaz 4 nedēļu starplaiku.

^b Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim = laiks no randomizācijas līdz PSA līmeņa paaugstināšanās brīdim vai līdz klīniskai progresēšanai (piemēram, simptomātisku metastāžu kaulos pieaugums, progresēšana saskaņā ar Atbildes Reakcijas Izvērtēšanas Kritērijiem norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours-RECIST*) vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu), atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

^c Laiks līdz klīniskai progresēšanai = laiks no randomizācijas līdz klīniskai progresēšanai (t.i., metastāžu kaulos simptomu pastiprināšanās; progresēšana saskaņā ar RECIST; vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu).

Kuņģa adenokarcinoma

Daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums tika veikts, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastātisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 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 grupā un 4 nedēļas CF grupā. Mediānais vienam pacientam nozīmēto ciklu skaits bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP). Slimības progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1%, un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

*Nestratificēts *log-rank* tests.

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

Aktualizēta dzīvildzes analīze, ko veica ar mediāno novērošanas periodu 41,6 mēneši, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārkumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārkums pār CF.

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

Galvas un kakla vēzis

A. Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

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

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

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

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

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

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

**Log-rank tests.

*** Chi-kvadrāta tests.

Dzīves kvalitātes rādītāji

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

Klīniskā ieguvuma rādītāji

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

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

B. Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVOKlasifikācijai 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 drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5.

dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT).

Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests, $p = 0,0058$), nekā lietojot PF (mediānā OS: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēnesi), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riska attiecība (RA) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), mediānais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un mediānās PFS uzlabošanās par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, RA bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; *log-rank* tests, $p = 0,004$. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediānā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI) Riska attiecība: (95% TI) *p-vērtība	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediānā 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) uz 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) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p-vērtība	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

*nekorīgēts *log-rank* tests.

**nekorīgēts *log-rank* tests, nekorīgēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem.

****Chi*-kvadrāta tests, nekorīgēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem.

NP – nav piemērojams.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20-115 mg/m²devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda α , β un γ (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1-17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75-100 mg/m²)

farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar relatīvi lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas ievadīšanas vienu stundu ilgas infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·µg/ml. Vidējās kopējā organisma klīrensa un izkļedes tilpuma vērtības līdzsvara koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klīrensa mainība atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Ar ¹⁴C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža pacientiem. Docetaksels pēc oksidatīviem tā struktūrā ietilpstošās terciārās butilēstera grupas vielmajņas 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 metabolīts un trīs neaktīvi metabolīti nelielā daudzumā, un ļoti mazs daudzums zāļu neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela populācijas farmakokinētika ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzamie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tiem, kas bija noteikti I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

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

Šķidrums aizture

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

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

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

Kapecitabīns

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

Cisplatīns

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

Cisplatīns un 5-fluoruracils

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

Prednizons un deksametazons

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

Prednizons

Nekāda prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku netika novērota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Ir pierādīts, ka docetaksels ar aneigēna mehānisma starpniecību *in vitro* ir bijis genotoksisks CHO-K1 šūnām mikrokodoliņu un hromosomu aberāciju testos, kā arī *in vivo* mikrokodoliņu testos pelēm. Tomēr tas neinducē mutagenitāti Ames testā vai CHO/HGPRT gēnu mutācijas testā. Rezultāti atbilst docetaksela farmakoloģiskajai aktivitātei.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80

Bezūdens etilspirts

Bezūdens citronskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Pēc flakona atvēršanas

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

Pēc pievienošanas infūzijas maisā

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

Ja docetaksela infūzijas šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūzijas maisā un tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25 °C, tas ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot 1 stundu ilgu intravenozu infūziju).

Turklāt, pierādīta norādītajā veidā sagatavota šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ne-PVH maisos līdz 48 stundām, uzglabājot temperatūrā no 2 līdz 8 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 ml caurspīdīgs, bezkrāsains I klases stikla flakons ar *flurotec* gumijas aizbāzni un zaļu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 1 ml koncentrāta.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadišanai

Infūzijas šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni tiek uzglabāti atdzesētā veidā, ļaujiet nepieciešamajam DOCETAXEL KABI kastīšu skaitam 5 minūtes pirms lietošanas pastāvēt temperatūrā līdz 25 °C. Pacientam nepieciešamās devas iegūšanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai. Aseptiski ievelciet nepieciešamo DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu kalibrētā šļircē.

DOCETAXEL KABI 20 mg /1 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

Nepieciešamais DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpums jāpievieno vienā injekcijā infūzijas šķīduma pudelei vai maisam, kas satur 250 mililitrus 5% glikozes šķīduma vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma.

Ja nepieciešamā deva pārsniedz 190 mg docetaksela, lietojiet lielāku daudzumu infūzijas nesējšķīduma tā, lai netiktu pārsniegta docetaksela koncentrācija 0,74 mg/ml.

Sajauciet šķīdumu infūziju maisā vai pudelē manuāli, to šūpojot.

Infūzijas maisā esošais šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, ieskaitot 1 stundu ilgu infūzijas laiku pacientam, un jāglabā temperatūrā līdz 25 °C.

Kā visas parenterāli lietojamās zāles, DOCETAXEL KABI infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, un ja šķīdums satur nogulsnes, to jāiznīcina.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Parādoties kristāliem, šķīdumu turpmāk vairs lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 22. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 23. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela (*Docetaxelum*).

Viens 4 ml flakons satur 80 mg docetaksela.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 4 ml koncentrātaflakons satur 2 ml bezūdens etilspirta (1,58 g).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientiem ar:

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

Adjuvantu terapiju drīkst saņemt tikai tās pacientes ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem kritērijiem attiecībā uz agrīna krūts vēža primāro ārstēšanu ķīmijterapija ir piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts tādu pacientu ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šīs slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI monoterapija ir indicēta pacientiem ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ārstēšanas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro pārmērīgu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts pacienšu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

DOCETAXEL KABI ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas iepriekšējas ķīmijterapijas.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts nerezecējama, lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju šīs slimības ārstēšanai.

Priekšdziedzera vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem, kuriem ir pret kastrāciju rezistents metastātisks priekšdziedzera vēzis.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) un ar prednizonu vai prednizolonu, vai bez tiem ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Krūts, nesīkšūnu plaušu, kuņģa, galvas un kakla vēža gadījumā, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai, neatkarīgi no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots prednizons vai prednizolons, ieteicamā premedikācijas shēma ir 8 mg deksametozona iekšķīgi 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

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

Krūts vēzis

Operējama krūts 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 vienu reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas pielāgošana terapijas laikā"). Pacientēm ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ieteicamā docetaksela deva monoterapijā 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 ievadot vienu reizi nedēļā. Pivotalā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

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

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā drīkst lietot ilgstoši.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)
Neoperējama, lokāli progresējoša galvas un kakla plakanšūnu vēža (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/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 750 mg/m² dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.
- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX324)
Pacientu ar lokāli progresējošu (tehniski nerezecējamu, ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un ar orgāna saglabāšanas mērķi) galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam lietojot cisplatīnu 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas infūzijas veidā un pēc tam nepārtrauktas infūzijas veidā laikā no 1. līdz 4. dienai ievadot 5-fluoruracilu 1000 mg/m² dienā. Šo shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem ķīmijterapija un staru terapija.

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

Devas pielāgošana terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

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

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu < 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 mg/m² līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts vēža adjuvanta terapija

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

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri sākotnēji saņēmuši 75 mg/m² docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnām/mm³, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju vai smagu nehematoloģisku toksicitāti nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Par cisplatīna devas pielāgošanu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniskainfekcija, 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 docetakseluturpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits – līdz $> 100\,000$ šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās devas pielāgošana toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šāda:

Toksicitāte	Devas pielāgošana
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet 5-FU devu par 20%. Otrā reize: tad samaziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet docetaksela un 5-FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, nocentrālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu un bilirubīna līmenis > 1 reizi pārsniedza normas augšējo robežu; šiem pacientiem devu samazināt neiesaka un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Datu par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

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

Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Hematoloģija

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

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

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

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

Pacientiem ar neitropēniju, īpaši kuņģa-zarnu trakta komplikāciju attīstības risku, ieteicams ievērot piesardzību. Lai gan lielākā daļa gadījumu radās docetakselu saturošas shēmas lietošanas pirmā vai otrā cikla laikā, enterokolīts var attīstīties jebkurā laikā un var izraisīt nāvi jau slimības pirmajā dienā. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes agrīnas izpausmes (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu "Hematoloģija" un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

skaitā smagāka paaugstinātas jutības reakcija. Docetaksela terapijas uzsākšanas laikā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Ziņots par tādiem smagiem simptomiem kā izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Saistībā ar docetaksela terapiju ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*), tādām kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Pacienti ir jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro. Ja rodas par šīm reakcijām liecinošas pazīmes un simptomi, jāapsver docetaksela lietošanas pārtraukšana.

Šķidruma aizture

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

Elpošanas traucējumi

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

Ja rodas jauni vai pastiprinās esošie plaušu simptomi, pacienti rūpīgi jākontrolē, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Līdz diagnozes noskaidrošanai, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Nervu sistēma

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

Toksiska ietekme uz sirdi

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

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

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu kombinācijās, kurās ietilpa doksorubicīns, 5-fluoruracils un/vai ciklofosfamīds, radās kambaru aritmija, ieskaitot kambaru tahikardiju, dažreiz ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

Acu bojājumi

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

Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

Ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem, docetakselu lietojot kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primārajiem ļaundabīgajiem audzējiem. Jauni primāri ļaundabīgie audzēji (ieskaitot akūtu mieloleikozi, mielodisplastisko sindromu un nehodžkina limfomu) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc docetakselu saturošas terapijas. Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas jauni primāri ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, lietojot docetakselu pēc pirmā vai otrā cikla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, masīvu audzēju, strauju progresēšanu) rūpīgi jānovēro. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama dehidratācijas korekcija un augsta urīnskābes līmeņa ārstēšana.

Citi norādījumi

Sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

Papildus piesardzība, lietojot zāles krūts vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

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

Gados vecāki cilvēki

Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā

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

Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezistentā priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX 327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija vecumā no 65 gadiem vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo izmaiņu nagos sastopamība bija $\geq 10\%$ pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem ar terapiju saistītā drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība bija $\geq 10\%$ salīdzinājumā ar pacientiem jaunākiem par 65 gadiem.

Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Hormonjutīga priekšdziedzera vēža pētījumā (STAMPEDE) no 545 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu ik pēc 3 nedēļām, 296 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 48 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Salīdzinot ar pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem, ≥ 65 gadus veciem pacientiem docetaksela grupā biežāk tika ziņots par paaugstinātas jutības reakciju, neitropēniju, anēmiju, šķidruma aizturi, aizdusu un nagu bojājumiem. Neviens sastopamības biežuma pieaugums nepārsniedza 10% salīdzinājumā ar kontroles grupu. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem biežāk (vismaz par 10% biežāk) nekā gados jaunākiem pacientiem tika ziņots par neitropēniju, anēmiju, caureju, aizdusu un augšējo elpceļu infekciju.

Piesardzība, lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacients III fāzes pētījuma daļā un 79 pacienti 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 sastopamība bija lielāka gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija sastopamība (visām smaguma pakāpēm) bija par $\geq 10\%$ lielāka pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

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

Palīgvielas

Šīs zāles satur 1,58 g alkohola (etilspirta) 4 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

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

Tā kā šīs zāles parasti ievada lēni 1 stundas laikā, alkohola iedarbība var mazināties.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur, piemēram, propilēnglikolu vai etilspirtu, var izraisīt etilspirta uzkrāšanos un izraisīt blakusparādības, it īpaši maziem bērniem ar zemu vai nenobriedušu vielmaiņas kapacitāti.

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

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

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

Docetakselam ir augsta saistīšanās spēja ar olbaltumvielām (vairāk kā 95%). Lai gan iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi nozīmētām zālēm *in vivo* oficiāli 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 deksametazons neietekmē docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmē digitoksīna saistīšanās spēju.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm, kuras saņem docetakselu reproduktīvā vecumā, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, un vīriešiem jāiesaka izvairīties no bērna radīšanas, kā arī nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja tas ir noticis.

Docetaksela genotoksitātes riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, taču nav zināms, vai tas cilvēkam izdalās mātes pienā. Tāpēc iespējamo blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka docetaksels var ietekmēt tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tas nozīmē, ka vīriešiem, kurus paredzēts ārstēt ar docetakselu, pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanas iespējām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā un šo zāļu izraisītas blakusparādības var pasliktināt pacienta spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m² un 75 mg/m² docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX 327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski nozīmīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);

- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

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

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

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

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

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

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

Lietošanai kombinācijā ar ADT un prednizonu vai prednizolonu (STAMPEDE pētījums) nevēlamās blakusparādības, kas radušās 6 docetaksela terapijas ciklu laikā un kuru sastopamība docetaksela terapijas grupā bija vismaz par 2% lielāka nekā kontroles grupā, ir norādītas, izmantojot CTCAE klasifikāciju.

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži.

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, zāļu devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Viegliem vai vidēji smagiem neirosensoriem simptomiem ir raksturīga

parestēzija, dizestēzija vai sāpes, tostarp dedzinoša sajūta. Neiromotorās izpausmes galvenokārt raksturojas ar vājumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojas 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, piemēram, izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos tā rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagi nagu bojājumi raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimoniya, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēnijas saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4:76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4:0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (G3:4,1%); Perifēra motora neitropātija (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	Aizdusa (smaga: 2,7%)		

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Mediānā kumulatīvā deva līdz terapijas pārtraukšanai pārsniedza 1 000 mg/m² un mediānais laika periods līdz šķidruma aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (mediānā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (mediānā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija; Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta	Slikta dūša (G3/4: 5%);		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
traucējumi	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 (nesmagas)		
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%)

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensoroneiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motoroneiropātija (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%);	Aizcietējums	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi:0,7%); Ādas reakcijas (G3/4:0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidruma aizture:(smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 100 mg/m²kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
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	

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

Sirds funkcijas traucējumi

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%)	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un 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%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT (STAMPEDE pētījums) augsta riska lokāli progresējoša vai metastātiska hormonjutīga priekšdziedzeru vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3-4: 12%); Anēmija; Febrila neitropēnija (G3-4: 15%)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3-4: 1%)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Cukura diabēts (G3-4: 1%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs (G3: 1%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (≥G3: 2%) ^a ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (G3: 1%); Klepus (G3: 0%); Augšējo elpceļu infekcija (G3: 1%)	Faringīts (G3: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3: 3%); Stomatīts (G3: 0%); Aizcietējums (G3: 0%); Slikta dūša (G3: 1%); Dispepsija; Sāpes vēderā (G3: 0%); Meteorisms	Vemšana (G3: 1%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3: 3%) ^a ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letargija (G3-4: 2%); Gripai līdzīgi simptomi (G3: 0%); Astēnija (G3: 0%); Šķidruma aizture	Drudzis (G3: 1%); Mutes kandidoze; Hipokalcēmija (G3: 0%); Hipofosfatēmija (G3-4: 1%); Hipokaliēmija (G3: 0%)

^aNo GETUG AFU15pētījuma

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	(G3/4:1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4:<0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģibonis (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%)	Limfātiskā tūska (G3/4:0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:5,0%); Stomatīts (G3/4:6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4:0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4:0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša:<3%); Ādas bojājumi (G3/4:0,6%); Nagu bojājumi (G3/4:0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4:0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4:0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4:0,2%)	

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

Nervu sistēmas traucējumi

TAX316 pētījumā perifēra sensora neiropātija terapijas laikā sākās un novērošanas periodā turpinājās 84 pacientēm (11,3%) TAC grupā un 15 pacientēm (2%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 10 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 2 pacientēm (0,3%) FAC grupā.

GEICAM9805 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Sirds funkcijas traucējumi

TAX 316 pētījumā 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā novēroja sastrēguma sirds mazspēju (SSM). Visām pacientēm, izņemot pa vienai pacientei katrā apakšgrupā, SSM diagnosticējama vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanās perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas patientes TAC grupā un 4 patientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) nevienai no pacientēm TAC grupā nebija SSM un 1 paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ, bet SSM turpinājās 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

TAX316 pētījumā alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%).

Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā alopēcija, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā. Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka alopēcija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Pētījumā TAX316 amenoreju, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 202 pacientēm no 744 pacientēm (27,2%) TAC grupā un 125 pacientēm (17,0%) no 736 pacientēm FAC grupā. Amenoreja novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) bija saglabājusies 121 pacientei (16,3%) no 744 pacientēm TAC grupā un 86 pacientēm (11,7%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā, saglabājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) amenoreja bija saglabājusies 7 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījumā TAX316 perifēru tūsku, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, novēroja 119 no 774 TAC grupas pacientēm (16,0%) un 23 no 736 FAC grupas pacientēm (3,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) perifēra tūska bija saglabājusies 19 TAC grupas pacientēm (2,6%) un 4 FAC grupas pacientēm (0,5%).

Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas

ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

Pētījumā TAX316 astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas, tika aprakstīta 236 no 744 pacientēm (31,7%) TAC grupā un 180 no 736 pacientēm (24,5%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 29 TAC grupas pacientēm (3,9%) un 16 FAC grupas pacientēm (2,2%).

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūska nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Līmfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās limfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms

TAX316 pētījumā pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika konstatēta 3 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm. Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas periodā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Par mielodisplastisko sindromu ziņoja divām no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

GEICAM 9805 pētījuma laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze radās 1 no 532 (0,2%) pacientiem TAC grupā. Pacientiem FAC grupā netika ziņots par leikozes gadījumiem. Nevienā no grupām nevienai pacientei netika diagnosticēts mielodisplastiskais sindroms.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Tabulā zemāk redzams, ka 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas sastopamība samazinājās pacientiem, kas saņēma primāru profilaksi ar G-KSF pēc tam, kad tā tika noteikta kā obligāta GEICAM pētījuma TAC grupā.

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)
Neitropēniska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniska infekcija (3.-4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 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%);	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neitropātija (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%)	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 76,3%); Anēmija (G3/4: 9,2%);	Febrila neitropēnija	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Trombocitopēnija (G3/4:5,2%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (nesmaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; Konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4:1,7%)	Aritmija (G3/4: 0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4:0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
polipus)			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5 %); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%); Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4:12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4:0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (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)

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotalos klīniskajos pētījumos

pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

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. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

Nervu sistēmas traucējumi

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

Acu bojājumi

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

Ausu un labirinta bojājumi

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

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Ir aprakstīti kambaru aritmijas, ieskaitot kambaru tahikardiju (biežums nav zināms), gadījumi (dažreiz ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijās ar citām zālēm, ieskaitot doksorubicīnu, 5-fluoruracilu un/vai ciklofosfamīdu.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms).

Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā.

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiforme*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze

(AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ir ziņots par neatgriezeniskas alopēcijas gadījumiem (biežums nav zināms).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Ir novērota atkārtota reakcija injekcijas vietā (ādas reakcijas atkārtotā agrākas ekstravazācijas vietā pēc docetaksela ievadīšanas citā vietā), kas attīstījās iepriekšējās ekstravazācijas vietā (biežums nav zināms).

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

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju. Novērota hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija, parasti saistībā ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem un īpaši ar caureju. Ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, kas var būt letāls (biežums nav zināms).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Lietojot docetakselu, ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiski produkti, taksāni, ATĶ kods: L01CD02

Darbības mehānisms

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 starpfaizes funkcijām.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvantā terapija

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

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

Galīgā analīze tika veikta pēc 96 mēnešu mediānā faktiskā novērošanas perioda. Tika pierādīts, kasalīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami labāka. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FACsamazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi 39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t.i., par 6% samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās arī kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar FAC (attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69% gadījumu), t.i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ($p = 0,002$). Tā kā ieguvums, kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgļiem, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm un kopējo dzīvildzi nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgļiem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

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

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

		Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits Kopā	745	0,8	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,9	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,7-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta DOCETAXEL KABI lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nu 75 mg/m² lielu DOCETAXEL KABI 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) kā adjuvantu terapiju pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām 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). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. DOCETAXEL KABI tika ievadīts vienu stundu ilgās infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles tika ievadītas intravenozi pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā tika noteikta 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 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacienšu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacienšu, kuras saņēma FAC.

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

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos – tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riskā attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (riskā attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos - 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 neatšķiras.

Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)).

Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

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

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupa tika analizēta saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem primārā analizē (mediānais novērošanas laiks 77 mēneši) (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm ar krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos (terapijai paredzēto pacientu populācijas analīze)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska attiecība*	95% TI
Kopā	539	0,68	0,49-0,93
1. vecuma grupa			
<50 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	0,40-1,1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

Apakšgrupas	TAC (n=539) (14,8%)	FAC (n=521) (23,5%)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI) (0,42 – 0,877)	p vērtība
--------------------	------------------------------------	------------------------------------	--	------------------

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 Koksa (Cox) proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

DOCETAXEL KABI monoterapijā

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

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

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

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

Atklātu, daudzcentru, randomizētu III fāzes pētījumu veica, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts 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. Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro mērķa kritēriju - kopējās atbildes reakcijas rādītāju (32%, salīdzinot ar 25%, $p = 0,10$), docetaksels palielināja mediāno laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; $p < 0,01$) un mediāno dzīvildzi (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; $p = 0,03$).

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts, III fāzes pētījums, iekļaujot 429 iepriekš neārstētas pacientes ar metastātisku audzēju, lai salīdzinātu doksorubicīnu (50 mg/m²) kombinācijā ar docetakselu (75 mg/m²) (AT grupa) un doksorubicīnu (60 mg/m²) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (AC grupa). Abas ievadīšanas shēmas izmantoja 1. dienā ik pēc trīs nedēļām.

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

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

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 186 pacientes randomizēja docetaksela (100 mg/m²) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

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

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

²Aprēķinātā mediānā dzīvildze.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta, kontrolēta, daudzcentru, III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientes ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā

pētījumā 255 pacientes tika randomizētas ārstēšanai ar docetakselu (75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m² divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka (p = 0,0126). Mediānā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacienšu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu (p = 0,0058). Laiks līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija il gāks (p < 0,0001). Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laiks līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m² docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%). Pacientiem, kurus ārstēja ar docetakselu (75 mg/m²), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem (p < 0,01), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem (p < 0,01), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm (p = 0,06) vai pēc staru terapijas (p < 0,01). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet mediānais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

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

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacienti ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, tika randomizēti vienai no šādām terapijas shēmām: docetaksels (T) 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m² 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6 mg/ml·min) 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām; vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m², pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m² cisplatīna (VCis).

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
(ORR) (%):			

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

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

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā, daudzcentru III fāzes pētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS $\geq$ 60 tika randomizēti šādās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m²katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m²vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas;
- mitoksantrons 12 mg/m²katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

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

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

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

†stratificēts *log-rank* tests.

*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175.

**PSA: priekšdziedzeru specifiskais antigēns.

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzeru vēzis

STAMPEDE pētījums

Vienlaicīgi ar standarta aprūpi (ADT) ievadīta docetaksela drošumu un efektivitātipacientiem ar augsta riska lokāli progresējošu vai metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzeru vēzi vērtēja randomizētā, daudzcentru, vairāku grupu, vairāku posmu (*multi-arm multi-stage-MAMS*) pētījumā ar nepārtrauktu II/III fāzes dizainu (STAMPEDE – MRC PR08). Interesējošajās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 1776 vīriešu dzimuma pacienti:

- standarta aprūpe+ docetaksels 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši. 1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

Pacientu ar metastātisku priekšdziedzeru vēzi kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai standarta aprūpes grupā; pievienojot docetakselu standarta aprūpei, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 19 mēnešiem (RA = 0,76, 95% TI = 0,62-0,92, p=0,005).

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar metastātisku priekšdziedzeru vēzi docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un standarta aprūpi pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzeru vēzi (STAMPEDE)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ standarta aprūpe	Tikai standarta aprūpe
Pacientu ar metastātisku priekšdziedzeru vēzi skaits	362	724
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	62	43
95% TI	51-73	40-48
Koriģēta riska attiecība	0,76	
95% TI	(0,62-0,92)	
p - vērtība ^a	0,005	
Dzīvildze bez neveiksmes ^b		
Mediāna (mēneši)	20,4	12
95% TI	16,8-25,2	9,6-12
Koriģēta riska attiecība	0,66	
95% TI	(0,57-0,76)	
p - vērtība ^a	<0,001	

^ap – vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hromoterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

^b Dzīvildze bez neveiksmes: laiks no randomizācijas līdz pirmajam pierādījumam par vismaz vienu biokīmisko neveiksmi (definēta kā PSA līmeņa paaugstināšanās par 50%, salīdzinot ar minimālo vērtību 24 nedēļu laikā, un virs 4 ng/ml, ko apstiprina atkārtotas analīzes vai ārstēšana); progresēšana vai nu vietēji, limfmezglos, vai arī distāli metastazējoties; ar skeletu saistīts notikums; vai nāve no priekšdziedzera vēža.

CHAARTED pētījums

Androgēnu deprivācijas terapijas (ADT) sākumā lietota docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā III fāzes daudzcentru pētījumā (CHAARTED). Divās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 790 vīriešu dzimuma pacienti:

- ADT + docetaksels 75 mg/m² ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

Kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai ADT grupā; pievienojot docetakselu ADT, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 13,6 mēnešiem (riska attiecība (RA) = 0,61, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Efektivitātes rezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela un ADT efektivitāte, ārstējot pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (CHAARTED)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība ^a	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība*	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība ^a **	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība ^a **	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim ^b		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība ^a **	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai ^c		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība ^{a*}	< 0,0001	--

^a Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

* p - vērtība aprakstīšanai.

** PSA atbildes reakcija: priekšdziedzera specifiskā antigēna atbildes reakcija: PSA līmenis <0,2 ng/ml, ko nosaka divos secīgos mērījumos ar vismaz 4 nedēļu starplaiku.

^b Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim = laiks no randomizācijas līdz PSA līmeņa paaugstināšanās brīdim vai līdz klīniskai progresēšanai (piemēram, simptomātisku metastāžu kaulos pieaugums, progresēšana saskaņā ar Atbildes Reakcijas Izvērtēšanas Kritērijiem norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*–RECIST) vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu), atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

^c Laiks līdz klīniskai progresēšanai = laiks no randomizācijas līdz klīniskai progresēšanai (t.i., metastāžu kaulos simptomu pastiprināšanās; progresēšana saskaņā ar RECIST; vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu).

Kuņģa adenokarcinoma

Daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums tika veikts, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastātisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 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 grupā un 4 nedēļas CF grupā. Mediānais vienam pacientam nozīmēto ciklu skaits bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP). Slimības progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1%, un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

Mērķa kritērijs	TCF n = 221	CF n = 224
Mediānais 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	
Mediānā 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	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p vērtība	0,0106	
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9

*Nestratificēts *log-rank* tests.

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

Aktualizēta dzīvildzes analīze, ko veica ar mediāno novērošanas periodu 41,6 mēneši, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārākumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārākums pār CF.

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

Galvas un kakla vēzis

A. Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediānā dzīvildze bez progresēšanas (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediānā dzīvildze (mēneši) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riska attiecība (95% CI) ***p-vērtība	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%)	67,8	53,6

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

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

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

**Log-rank tests.

*** Chi-kvadrāta tests.

Dzīves kvalitātes rādītāji

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

Klīniskā ieguvuma rādītāji

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

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

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

Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVOKlasifikācijai 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 drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT).

Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas

infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests, $p = 0,0058$), nekā lietojot PF (mediānā OS: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēnesi), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riska attiecība (RA) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), mediānais kopējais novērošanaslaiks 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un mediānās PFS uzlabošanās par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, RA bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; *log-rank* tests, $p = 0,004$. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediānā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI) Riska attiecība: (95% TI) *p-vērtība	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediānā 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) uz 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) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p-vērtība	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 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

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20-115 mg/m² devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda α , β un γ (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1-17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75-100 mg/m²) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar relatīvi lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas ievadīšanas vienu stundu ilgas infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·µg/ml. Vidējās kopējā organisma klīrensa un izkļūdes tilpuma vērtības līdzsvara koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klīrensa mainība atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Ar ¹⁴C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža pacientiem. 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 metabolīts un trīs neaktīvi metabolīti nelielā daudzumā, un ļoti mazs daudzums zāļu neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela populācijas farmakokinētika ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzami farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tiem, kas bija noteikti I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

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

Šķidruma aizture

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

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

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

Kapecitabīns

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

Cisplatīns

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

Cisplatīns un 5-fluoruracils

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

Prednizons un deksametazons

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

Prednizons

Nekāda prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku netika novērota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Ir pierādīts, ka docetaksels ar aneigēna mehānisma starpniecību *in vitro* ir bijis genotoksisks CHO-K1 šūnām mikrokodoliņu un hromosomu aberāciju testos, kā arī *in vivo* mikrokodoliņu testos pelēm. Tomēr tas neinducē mutagenitāti Ames testā vai CHO/HGPRT gēnu mutācijas testā. Rezultāti atbilst docetaksela farmakoloģiskajai aktivitātei.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80

Bezūdens etilspirts

Bezūdens citronskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Pēc flakona atvēršanas

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

Pēc pievienošanas infūzijas maisā

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

Ja docetaksela infūzijas šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūzijas maisā un tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25 °C, tas ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot 1 stundu ilgu intravenozu infūziju).

Turklāt, pierādīta norādītajā veidā sagatavota šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ne-PVH maisos līdz 48 stundām, uzglabājot temperatūrā no 2 līdz 8°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 ml caurspīdīgs, bezkrāsains I klases stikla flakons ar *flurotec* gumijas aizbāzni un zilu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 4 ml koncentrāta.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

DOCETAXEL KABI ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tās šķīdumus un veicot ar tiem darbības, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūzijas šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni tiek uzglabāti atdzesētā veidā, ļaujiet nepieciešamajam DOCETAXEL KABI kastīšu skaitam 5 minūtes pirms lietošanas pastāvēt temperatūrā līdz 25 °C. Pacientam nepieciešamās devas iegūšanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai. Aseptiski ievelciet nepieciešamo DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu kalibrētā šļircē.

DOCETAXEL KABI 80 mg /4 ml flakonā docetakselakonzentrācija ir 20 mg/ml.

Nepieciešamais DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpums jāpievieno vienā injekcijā infūzijas šķīduma pudelei vai maisam, kas satur 250 mililitrus 5% glikozes šķīduma vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma.

Ja nepieciešamā deva pārsniedz 190 mg docetaksela, lietojiet lielāku daudzumu infūzijas nesējšķīduma tā, lai netiktu pārsniegta docetaksela koncentrācija 0,74 mg/ml.

Sajauciet šķīdumu infūziju maisā vai pudelē manuāli, to šūpojot.

Infūzijas maisā esošais šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, ieskaitot 1 stundu ilgu infūzijas laiku pacientam, un jāglabā temperatūrā līdz 25 °C.

Kā visas parenterāli lietojamās zāles, DOCETAXEL KABI infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, un ja šķīdums satur nogulsnes, to jāiznīcina.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Parādoties kristāliem, šķīdumu turpmāk vairs lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 22. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 23. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela (*Docetaxelum*).

Viens 6 ml flakons satur 120 mg docetaksela.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 6 ml koncentrātaflakons satur 3 ml bezūdens etilspirta (2,37 g).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientiem ar:

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

Adjuvantu terapiju drīkst saņemt tikai tās pacientes ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem kritērijiem attiecībā uz agrīna krūts vēža primāro ārstēšanu ķīmijterapija ir piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts tādu pacientu ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šīs slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI monoterapija ir indicēta pacientiem ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ārstēšanas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro pārmērīgu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts pacienšu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

DOCETAXEL KABI ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas iepriekšējas ķīmijterapijas.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts nerezecējama, lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju šīs slimības ārstēšanai.

Priekšdziedzera vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem, kuriem ir pret kastrāciju rezistents metastātisks priekšdziedzera vēzis.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) un ar prednizonu vai prednizolonu, vai bez tiem ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Krūts, nesīkšūnu plaušu, kuņģa, galvas un kakla vēža gadījumā, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai, neatkarīgi no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots prednizons vai prednizolons, ieteicamā premedikācijas shēma ir 8 mg deksametozona iekšķīgi 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

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

Krūts vēzis

Operējama krūts 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 vienu reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas pielāgošana terapijas laikā"). Pacientēm ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ieteicamā docetaksela deva monoterapijā 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 ievadot vienu reizi nedēļā. Pivotalā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

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

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā drīkst lietot ilgstoši.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

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

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

Devas pielāgošana terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

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

Pacienti ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu < 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 mg/m² līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts vēža adjuvanta terapija

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

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri sākotnēji saņēmuši 75 mg/m² docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnām/mm³, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju vai smagu nehematoloģisku toksicitāti nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Par cisplatīna devas pielāgošanu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniskainfekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m². Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijasgadījumi, 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 docetakseluturpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits – līdz $> 100\,000$ šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās devas pielāgošana toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šāda:

Toksicitāte	Devas pielāgošana
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet 5-FU devu par 20%. Otrā reize: tad samaziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet docetaksela un 5-FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, nocentrālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu un bilirubīna līmenis > 1 reizi pārsniedza normas augšējo robežu; šiem pacientiem devu samazināt neiesaka un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Datu par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

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

Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Hematoloģija

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

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

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

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

Pacientiem ar neitropēniju, īpaši kuņģa-zarnu trakta komplikāciju attīstības risku, ieteicams ievērot piesardzību. Lai gan lielākā daļa gadījumu radās docetakselu saturošas shēmas lietošanas pirmā vai otrā cikla laikā, enterokolīts var attīstīties jebkurā laikā un var izraisīt nāvi jau slimības pirmajā dienā. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes agrīnas izpausmes (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu "Hematoloģija" un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

skaitā smagāka paaugstinātas jutības reakcija. Docetaksela terapijas uzsākšanas laikā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Ziņots par tādiem smagiem simptomiem kā izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Saistībā ar docetaksela terapiju ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*), tādām kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP). Pacienti ir jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro. Ja rodas par šīm reakcijām liecinošas pazīmes un simptomi, jāapsver docetaksela lietošanas pārtraukšana.

Šķidruma aizture

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

Elpošanas traucējumi

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

Ja rodas jauni vai pastiprinās esošie plaušu simptomi, pacienti rūpīgi jākontrolē, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Līdz diagnozes noskaidrošanai, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Nervu sistēma

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

Toksiska ietekme uz sirdi

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

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

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu kombinācijās, kurās ietilpa doksorubicīns, 5-fluoruracils un/vai ciklofosfamīds, radās kambaru aritmija, ieskaitot kambaru tahikardiju, dažreiz ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

Acu bojājumi

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

Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

Ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem, docetakselu lietojot kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primārajiem ļaundabīgajiem audzējiem. Jauni primāri ļaundabīgie audzēji (ieskaitot akūtu mieloleikozi, mielodisplastisko sindromu un nehodžkina limfomu) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc docetakselu saturošas terapijas. Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas jauni primāri ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, lietojot docetakselu pēc pirmā vai otrā cikla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, masīvu audzēju, strauju progresēšanu) rūpīgi jānovēro. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama dehidratācijas korekcija un augsta urīnskābes līmeņa ārstēšana.

Citi norādījumi

Sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

Papildus piesardzība, lietojot zāles krūts vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

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

Gados vecāki cilvēki

Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā

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

Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezistentā priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX 327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija vecumā no 65 gadiem vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo izmaiņu nagos sastopamība bija $\geq 10\%$ pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem ar terapiju saistītā drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība bija $\geq 10\%$ salīdzinājumā ar pacientiem jaunākiem par 65 gadiem.

Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Hormonjutīga priekšdziedzera vēža pētījumā (STAMPEDE) no 545 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu ik pēc 3 nedēļām, 296 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 48 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Salīdzinot ar pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem, ≥ 65 gadus veciem pacientiem docetaksela grupā biežāk tika ziņots par paaugstinātas jutības reakciju, neitropēniju, anēmiju, šķidruma aizturi, aizdusu un nagu bojājumiem. Neviens sastopamības biežuma pieaugums nepārsniedza 10% salīdzinājumā ar kontroles grupu. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem biežāk (vismaz par 10% biežāk) nekā gados jaunākiem pacientiem tika ziņots par neitropēniju, anēmiju, caureju, aizdusu un augšējo elpceļu infekciju.

Piesardzība, lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacients III fāzes pētījuma daļā un 79 pacienti 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 sastopamība bija lielāka gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija sastopamība (visām smaguma pakāpēm) bija par $\geq 10\%$ lielāka pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

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

Palīgvielas

Šīs zāles satur 2,37 g alkohola (etilspirta) 6 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

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

Tā kā šīs zāles parasti ievada lēni 1 stundas laikā, alkohola iedarbība var mazināties.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur, piemēram, propilēnglikolu vai etilspirtu, var izraisīt etilspirta uzkrāšanos un izraisīt blakusparādības, it īpaši maziem bērniem ar zemu vai nenobriedušu vielmaiņas kapacitāti.

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

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

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

Docetakselam ir augsta saistīšanās spēja ar olbaltumvielām (vairāk kā 95%). Lai gan iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi nozīmētām zālēm *in vivo* oficiāli 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 nātrijs valproāts, to ietekme uz docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām nav konstatēta. Turklāt deksametazons neietekmē docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmē digitoksīna saistīšanās spēju.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm, kuras saņem docetakselu reproduktīvā vecumā, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, un vīriešiem jāiesaka izvairīties no bērna radīšanas, kā arī nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja tas ir noticis.

Docetaksela genotoksiskās riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, taču nav zināms, vai tas cilvēkam izdalās mātes pienā. Tāpēc iespējamo blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka docetaksels var ietekmēt tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tas nozīmē, ka vīriešiem, kurus paredzēts ārstēt ar docetakselu, pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanas iespējām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā un šo zāļu izraisītas blakusparādības var pasliktināt pacienta spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m² un 75 mg/m² docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX 327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski nozīmīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);

- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

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

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

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

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

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

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

Lietošanai kombinācijā ar ADT un prednizonu vai prednizolonu (STAMPEDE pētījums) nevēlamās blakusparādības, kas radušās 6 docetaksela terapijas ciklu laikā un kuru sastopamība docetaksela terapijas grupā bija vismaz par 2% lielāka nekā kontroles grupā, ir norādītas, izmantojot CTCAE klasifikāciju.

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži.

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, zāļu devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Viegliem vai vidēji smagiem neirosensoriem simptomiem ir raksturīga

parestēzija, dizestēzija vai sāpes, tostarp dedzinoša sajūta. Neiromotorās izpausmes galvenokārt raksturojas ar vājumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojas 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, piemēram, izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos tā rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagi nagu bojājumi raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimoniya, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4:76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4:0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (G3:4,1%); Perifēra motora neitropātija (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	Aizdusa (smaga: 2,7%)		

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Mediānā kumulatīvā deva līdz terapijas pārtraukšanai pārsniedza 1 000 mg/m² un mediānais laika periods līdz šķidruma aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (mediānā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (mediānā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija; Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta	Slikta dūša (G3/4: 5%);		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
traucējumi	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 (nesmagas)		
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%)

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensoroneiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motoroneiropātija (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%);	Aizcietējums	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi:0,7%); Ādas reakcijas (G3/4:0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidruma aizture:(smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 100 mg/m²kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
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	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu metastātiska pret kastrāciju rezidenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%)	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un 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%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT (STAMPEDE pētījums) augsta riska lokāli progresējoša vai metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3-4: 12%); Anēmija; Febrila neitropēnija (G3-4: 15%)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3-4: 1%)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Cukura diabēts (G3-4: 1%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs (G3: 1%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (≥G3: 2%) ^a ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (G3: 1%); Klepus (G3: 0%); Augšējo elpceļu infekcija (G3: 1%)	Faringīts (G3: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3: 3%); Stomatīts (G3: 0%); Aizcietējums (G3: 0%); Slikta dūša (G3: 1%); Dispepsija; Sāpes vēderā (G3: 0%); Meteorisms	Vemšana (G3: 1%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3: 3%) ^a ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letargija (G3-4: 2%); Gripai līdzīgi simptomi (G3: 0%); Astēnija (G3: 0%); Šķidruma aizture	Drudzis (G3: 1%); Mutes kandidoze; Hipokalcēmija (G3: 0%); Hipofosfatēmija (G3-4: 1%); Hipokaliēmija (G3: 0%)

^aNo GETUG AFU15pētījuma

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	(G3/4:1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4:<0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģībonis (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%)	Limfātiskā tūska (G3/4:0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:5,0%); Stomatīts (G3/4:6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4:0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4:0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša:<3%); Ādas bojājumi (G3/4:0,6%); Nagu bojājumi (G3/4:0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4:0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4:0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4:0,2%)	

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

Nervu sistēmas traucējumi

TAX316 pētījumā perifēra sensora neiropātija terapijas laikā sākās un novērošanas periodā turpinājās 84 pacientēm (11,3%) TAC grupā un 15 pacientēm (2%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 10 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 2 pacientēm (0,3%) FAC grupā.

GEICAM9805 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Sirds funkcijas traucējumi

TAX 316 pētījuma 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā novēroja sastrēguma sirds mazspēju (SSM). Visām pacientēm, izņemot pa vienai pacientei katrā apakšgrupā, SSM diagnosticēja vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanās perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas patientes TAC grupā un 4 patientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) nevienai no pacientēm TAC grupā nebija SSM un 1 paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ, bet SSM turpinājās 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

TAX316 pētījumā alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%).

Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā alopēcija, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā. Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka alopēcija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Pētījumā TAX316 amenoreju, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 202 pacientēm no 744 pacientēm (27,2%) TAC grupā un 125 pacientēm (17,0%) no 736 pacientēm FAC grupā. Amenoreja novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) bija saglabājusies 121 pacientei (16,3%) no 744 pacientēm TAC grupā un 86 pacientēm (11,7%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā, saglabājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) amenoreja bija saglabājusies 7 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījumā TAX316 perifēru tūsku, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, novēroja 119 no 774 TAC grupas pacientēm (16,0%) un 23 no 736 FAC grupas pacientēm (3,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) perifēra tūska bija saglabājusies 19 TAC grupas pacientēm (2,6%) un 4 FAC grupas pacientēm (0,5%). Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas

ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

Pētījumā TAX316 astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas, tika aprakstīta 236 no 744 pacientēm (31,7%) TAC grupā un 180 no 736 pacientēm (24,5%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 29 TAC grupas pacientēm (3,9%) un 16 FAC grupas pacientēm (2,2%).

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūska nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Līmfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās līmfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms

TAX316 pētījumā pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika konstatēta 3 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm. Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas periodā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Par mielodisplastisko sindromu ziņoja 2 no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

GEICAM 9805 pētījuma laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze radās 1 no 532 (0,2%) pacientiem TAC grupā. Pacientiem FAC grupā netika ziņots par leikozes gadījumiem. Nevienā no grupām nevienai pacientei netika diagnosticēts mielodisplastiskais sindroms.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Tabulā zemāk redzams, ka 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas sastopamība samazinājās pacientiem, kas saņēma primāru profilaksi ar G-KSF pēc tam, kad tā tika noteikta kā obligāta GEICAM pētījuma TAC grupā.

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)
Neitropēniska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniska infekcija (3.- 4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 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%);	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (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%)	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 76,3%); Anēmija (G3/4: 9,2%);	Febrila neitropēnija	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Trombocitopēnija (G3/4:5,2%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (nesmaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; Konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4:1,7%)	Aritmija (G3/4: 0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4:0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
polipus)			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5 %); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%); Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4:12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4:0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidruma aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

Pēcreģistrācijas pieredze

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotalos klīniskajos pētījumos

pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

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. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

Nervu sistēmas traucējumi

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

Acu bojājumi

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

Ausu un labirinta bojājumi

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

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Ir aprakstīti kambaru aritmijas, ieskaitot kambaru tahikardiju (biežums nav zināms), gadījumi (dažreiz ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijās ar citām zālēm, ieskaitot doksorubicīnu, 5-fluoruracilu un/vai ciklofosfamīdu.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms).

Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā.

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiforme*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze

(AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ir ziņots par neatgriezeniskas alopēcijas gadījumiem (biežums nav zināms).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Ir novērota atkārtota reakcija injekcijas vietā (ādas reakcijas atkārtotā agrākas ekstravazācijas vietā pēc docetaksela ievadīšanas citā vietā), kas attīstījās iepriekšējās ekstravazācijas vietā (biežums nav zināms).

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

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju. Novērota hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija, parasti saistībā ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem un īpaši ar caureju. Ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, kas var būt letāls (biežums nav zināms).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Lietojot docetakselu, ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiski produkti, taksāni, ATĶ kods: L01CD02

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās analīzēs konstatēts, ka docetaksels *in vitro* ir citotoksisks pret dažādām peļu un cilvēka audzēju šūnu līnijām, kā arī 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.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvantā terapija

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

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

Galīgā analīze tika veikta pēc 96 mēnešu mediānā faktiskā novērošanas perioda. Tika pierādīts, kasālīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami labāka. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi 39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t.i., par 6% samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās arī kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar FAC (attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69% gadījumu), t.i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ($p = 0,002$). Tā kā ieguvums, kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm un kopējo dzīvildzi nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

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

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

		Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits							
Kopā	745	0,8	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,9	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,7-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta DOCETAXEL KABI lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nu 75 mg/m²lielu DOCETAXEL KABI devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m²lielas doksorubicīna un 500 mg/m² lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m²lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m²liela fluoruracila un 500 mg/m²liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā) kā adjuvantu terapiju pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām 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). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. DOCETAXEL KABI tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles tika ievadītas intravenozi pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā tika noteikta 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 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

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

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos – tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riska attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētajām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (riska attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos - 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.

Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)).

Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

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

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupa tika analizēta saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem primārā analīzē (mediānais novērošanas laiks 77 mēneši) (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm ar krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos (terapijai paredzēto pacientu populācijas analīze)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska attiecība*	95% TI
Kopā	539	0,68	0,49-0,93
1. vecuma grupa			
<50 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	0,40-1,1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47-1,12

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

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

Apakšgrupas	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI)	p vērtība
Atbilst relatīvajām ķīmijterapijas indikācijām ^a				
Nē	18/214	26/227	0,796	0,4593

Apakšgrupas	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI)	p vērtība
	(8,4%)	(11,5%)	(0,434 – 1,459)	
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 Koksa (Cox) proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

DOCETAXEL KABI monoterapijā

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

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

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

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

Atklātu, daudzcentru, randomizētu III fāzes pētījumu veica, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m² 1 stundu ilgās infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m² 3 stundu ilgās infūzijas veidā. Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro mērķa kritēriju - kopējās atbildes reakcijas rādītāju (32%, salīdzinot ar 25%, $p = 0,10$), docetaksels palielināja mediāno laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; $p < 0,01$) un mediāno dzīvildzi (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; $p = 0,03$).

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts, III fāzes pētījums, iekļaujot 429 iepriekš neārstētas pacientes ar metastātisku audzēju, lai salīdzinātu doksorubicīnu (50 mg/m²) kombinācijā ar docetakselu (75 mg/m²) (AT grupa) un doksorubicīnu (60 mg/m²) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (AC grupa). Abas ievadīšanas shēmas izmantoja 1. dienā ik pēc trīs nedēļām.

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

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

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 186 pacientes randomizēja docetaksela (100 mg/m²) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

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

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

²Aprēķinātā mediānā dzīvildze.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta, kontrolēta, daudzcentru, III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar docetakselu (75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m² divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ($p = 0,0126$). Mediānā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ($p = 0,0058$). Laiks līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetakselu un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ($p < 0,0001$). Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetakselu un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laiks līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m² docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%). Pacientiem, kurus ārstēja ar docetakselu (75 mg/m²), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ($p = 0,06$) vai pēc staru terapijas ($p < 0,01$). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet mediānais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

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

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacienti ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, tika randomizēti vienai no šādām terapijas shēmām: docetaksels (T) 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m² 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6 mg/ml·min) 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām; vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m², pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m² cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, mediāno laiku līdz slimības progresēšanai un atbildes reakcijas rādītāju divāspētījuma grupās ir norādīti tabulā zemāk:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais mērķa kritērijs):			
Mediānā dzīvildze mēnešos	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]

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā, daudzcentru III fāzes pētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS ≥ 60 tika randomizēti šādās terapijas grupās:

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

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

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

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

Pacientu skaits	141	134	137
Audzēja atbildes reakcijas rādītājs (%)	12,1	8,2	6,6
95% TI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p - vērtība*	0,1112	0,5853	-

†stratificēts *log-rank* tests.

*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175.

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns.

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

STAMPEDE pētījums

Vienlaicīgi ar standarta aprūpi (ADT) ievadīta docetaksela drošumu un efektivitātipacientiem ar augsta riska lokāli progresējošu vai metastātisku hormonjutīgu piekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā, daudzcentru, vairāku grupu, vairāku posmu (*multi-arm multi-stage-MAMS*) pētījumā ar nepārtrauktu II/III fāzes dizainu (STAMPEDE – MRC PR08). Interesējošajās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 1776 vīriešu dzimuma pacienti:

- standarta aprūpe+ docetaksels 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši. 1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai standarta aprūpes grupā; pievienojot docetakselu standarta aprūpei, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 19 mēnešiem (RA = 0,76, 95% TI = 0,62-0,92, p=0,005).

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un standarta aprūpi pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (STAMPEDE)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ standarta aprūpe	Tikai standarta aprūpe
Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi skaits	362	724
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	62	43
95% TI	51-73	40-48
Koriģēta riska attiecība	0,76	
95% TI	(0,62-0,92)	
p - vērtība ^a	0,005	
Dzīvildze bez neveiksmes ^b		
Mediāna (mēneši)	20,4	12
95% TI	16,8-25,2	9,6-12

Koriģēta riska attiecība	0,66
95% TI	(0,57-0,76)
p - vērtība ^a	<0,001

^ap – vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hromoterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

^b Dzīvildze bez neveiksmes: laiks no randomizācijas līdz pirmajam pierādījumam par vismaz vienu bioķīmisko neveiksmi (definēta kā PSA līmeņa paaugstināšanās par 50%, salīdzinot ar minimālo vērtību 24 nedēļu laikā, un virs 4 ng/ml, ko apstiprina atkārtotas analīzes vai ārstēšana); progresēšana vai nu vietēji, limfmezglos, vai arī distāli metastazējoties; ar skeletu saistīts notikums; vai nāve no priekšdziedzera vēža.

CHAARTED pētījums

Androgēnu deprivācijas terapijas (ADT) sākumā lietota docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā III fāzes daudzcentru pētījumā (CHAARTED). Divās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 790 vīriešu dzimuma pacienti:

- ADT + docetaksels 75 mg/m² ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

Kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai ADT grupā; pievienojot docetakselu ADT, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 13,6 mēnešiem (riska attiecība (RA) = 0,61, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Efektivitātes rezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela un ADT efektivitāte, ārstējot pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (CHAARTED)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība ^a	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība ^a	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim ^b		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai ^c		

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība ^{a*}	< 0,0001	--

^a Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

* p - vērtība aprakstīšanai.

** PSA atbildes reakcija: priekšdziedzera specifiskā antigēna atbildes reakcija: PSA līmenis <0,2 ng/ml, ko nosaka divos secīgos mērījumos ar vismaz 4 nedēļu starplaiku.

^b Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim = laiks no randomizācijas līdz PSA līmeņa paaugstināšanās brīdim vai līdz klīniskai progresēšanai (piemēram, simptomātisku metastāžu kaulos pieaugums, progresēšana saskaņā ar Atbildes Reakcijas Izvērtēšanas Kritērijiem norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*–RECIST) vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu), atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

^c Laiks līdz klīniskai progresēšanai = laiks no randomizācijas līdz klīniskai progresēšanai (t.i., metastāžu kaulos simptomu pastiprināšanās; progresēšana saskaņā ar RECIST; vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu).

Kuņģa adenokarcinoma

Daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums tika veikts, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastātisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 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 grupā un 4 nedēļas CF grupā. Mediānais vienam pacientam nozīmēto ciklu skaits bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP). Slimības progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1%, un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

*Nestratificēts *log-rank* tests.

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

Aktualizēta dzīvildzes analīze, ko veica ar mediāno novērošanas periodu 41,6 mēneši, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārkumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārkums pār CF.

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

Galvas un kakla vēzis

A. Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

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

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

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

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

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

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

**Log-rank tests.

*** Chi-kvadrāta tests.

Dzīves kvalitātes rādītāji

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

Klīniskā ieguvuma rādītāji

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

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

B. Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVOKlasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām grupām. Pētījuma populācija ietvēra pacientus ar tehniski nerezecējamu audzēju, pacientus ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un pacientus, kuru terapijas mērķis bija orgāna saglabāšana. Efektivitātes un drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT).

Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests, $p = 0,0058$), nekā lietojot PF (mediānā OS: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēnesi), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (risks attiecība (RA) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), mediānais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un mediānās PFS uzlabošanās par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, RA bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; *log-rank* tests, $p = 0,004$. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediānā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI) Riska attiecība: (95% TI) *p-vērtība	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediānā 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) uz 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) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p-vērtība	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 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

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20-115 mg/m²devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda α , β un γ (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un

11,1-17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75-100 mg/m²) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar relatīvi lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas ievadīšanas vienu stundu ilgas infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·µg/ml. Vidējās kopējā organisma klīrensa un izkļādes tilpuma vērtības līdzsvara koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klīrensa mainība atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Ar ¹⁴C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža pacientiem. 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 metabolīts un trīs neaktīvi metabolīti nelielā daudzumā, un ļoti mazs daudzums zāļu neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela populācijas farmakokinētika ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzamie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tiem, kas bija noteikti I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

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

Šķidrums aizture

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

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

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

Kapecitabīns

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

Cisplatīns

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

Cisplatīns un 5-fluoruracils

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

Prednizons un deksametazons

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

Prednizons

Nekāda prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku netika novērota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Ir pierādīts, ka docetaksels ar aneigēna mehānisma starpniecību *in vitro* ir bijis genotoksisks CHO-K1 šūnām mikrokodoliņu un hromosomu aberāciju testos, kā arī *in vivo* mikrokodoliņu testos pelēm. Tomēr tas neinducē mutagenitāti Ames testā vai CHO/HGPRT gēnu mutācijas testā. Rezultāti atbilst docetaksela farmakoloģiskajai aktivitātei.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80

Bezūdens etilspirts

Bezūdens citronskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Pēc flakona atvēršanas

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

Pēc pievienošanas infūzijas maisā

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

Ja docetaksela infūzijas šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūzijas maisā un tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25 °C, tas ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot 1 stundu ilgu intravenozu infūziju).

Turklāt, pierādīta norādītajā veidā sagatavota šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ne-PVH maisos līdz 48 stundām, uzglabājot temperatūrā no 2 līdz 8 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 ml caurspīdīgs, bezkrāsains I klases stikla flakons ar *flurotec* gumijas aizbāzni un sarkanu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 6 ml koncentrāta.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūzijas šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni tiek uzglabāti atdzesētā veidā, ļaujiet nepieciešamajam **DOCETAXEL KABI** kastīšu skaitam 5 minūtes pirms lietošanas pastāvēt temperatūrā līdz 25 °C. Pacientam nepieciešamās devas iegūšanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai. Aseptiski ievelciet nepieciešamo DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu kalibrētā šļircē.

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

Nepieciešamais DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpums jāpievieno vienā injekcijā infūzijas šķīduma pudelei vai maisam, kas satur 250 mililitrus 5% glikozes šķīduma vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma.

Ja nepieciešamā deva pārsniedz 190 mg docetaksela, lietojiet lielāku daudzumu infūzijas nesējšķīduma tā, lai netiktu pārsniegta docetaksela koncentrācija 0,74 mg/ml.

Sajauciet šķīdumu infūziju maisā vai pudelē manuāli, to šūpojot.

Infūzijas maisā esošais šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, ieskaitot 1 stundu ilgu infūzijas laiku pacientam, un jāglabā temperatūrā līdz 25 °C.

Kā visas parenterāli lietojamās zāles, DOCETAXEL KABI infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, un ja šķīdums satur nogulsnes, to jāiznīcina.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Parādoties kristāliem, šķīdumu turpmāk vairs lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 22. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 23. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela (*Docetaxelum*).

Viens 8 ml flakons satur 160 mg docetaksela.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs koncentrātaflakons satur 4 ml bezūdens etilspirta (3,16 g).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientiem ar:

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

Adjuvantu terapiju drīkst saņemt tikai tās pacientes ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem kritērijiem attiecībā uz agrīna krūts vēža primāro ārstēšanu ķīmijterapija ir piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts tādu pacientu ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šīs slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI monoterapija ir indicēta pacientiem ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ārstēšanas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro pārmērīgu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts pacienšu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

DOCETAXEL KABI ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas iepriekšējas ķīmijterapijas.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts nerezecējama, lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju šīs slimības ārstēšanai.

Priekšdziedzera vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem, kuriem ir pret kastrāciju rezistents metastātisks priekšdziedzera vēzis.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) un ar prednizonu vai prednizolonu, vai bez tiem ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Krūts, nesīkšūnu plaušu, kuņģa, galvas un kakla vēža gadījumā, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai, neatkarīgi no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots prednizons vai prednizolons, ieteicamā premedikācijas shēma ir 8 mg deksametozona iekšķīgi 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

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

Krūts vēzis

Operējama krūts 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 vienu reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas pielāgošana terapijas laikā"). Pacientēm ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ieteicamā docetaksela deva monoterapijā 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 ievadot vienu reizi nedēļā. Pivotalā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

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

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā drīkst lietot ilgstoši.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

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

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

Devas pielāgošana terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

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

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu < 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 mg/m² līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts vēža adjuvanta terapija

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

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri sākotnēji saņēmuši 75 mg/m² docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnām/mm³, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju vai smagu nehematoloģisku toksicitāti nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Par cisplatīna devas pielāgošanu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniskainfekcija, 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 docetakseluturpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits – līdz $> 100\,000$ šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās devas pielāgošana toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šāda:

Toksicitāte	Devas pielāgošana
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet 5-FU devu par 20%. Otrā reize: tad samaziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet docetaksela un 5-FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, nocentrālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu un bilirubīna līmenis > 1 reizi pārsniedza normas augšējo robežu; šiem pacientiem devu samazināt neiesaka un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Datu par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

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

Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Hematoloģija

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

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

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

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

Pacientiem ar neitropēniju, īpaši kuņģa-zarnu trakta komplikāciju attīstības risku, ieteicams ievērot piesardzību. Lai gan lielākā daļa gadījumu radās docetakselu saturošas shēmas lietošanas pirmā vai otrā cikla laikā, enterokolīts var attīstīties jebkurā laikā un var izraisīt nāvi jau slimības pirmajā dienā. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes agrīnas izpausmes (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu “Hematoloģija” un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

skaitā smagāka paaugstinātas jutības reakcija. Docetaksela terapijas uzsākšanas laikā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Ziņots par tādiem smagiem simptomiem kā izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Saistībā ar docetaksela terapiju ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*), tādām kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Pacienti ir jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro. Ja rodas par šīm reakcijām liecinošas pazīmes un simptomi, jāapsver docetaksela lietošanas pārtraukšana.

Šķidruma aizture

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

Elpošanas traucējumi

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

Ja rodas jauni vai pastiprinās esošie plaušu simptomi, pacienti rūpīgi jākontrolē, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Līdz diagnozes noskaidrošanai, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Nervu sistēma

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

Toksiska ietekme uz sirdi

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

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

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu kombinācijās, kurās ietilpa doksorubicīns, 5-fluoruracils un/vai ciklofosfamīds, radās kambaru aritmija, ieskaitot kambaru tahikardiju, dažreiz ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

Acu bojājumi

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

Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

Ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem, docetakselu lietojot kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primārajiem ļaundabīgajiem audzējiem. Jauni primāri ļaundabīgie audzēji (ieskaitot akūtu mieloleikozi, mielodisplastisko sindromu un nehodžkina limfomu) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc docetakselu saturošas terapijas. Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas jauni primāri ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, lietojot docetakselu pēc pirmā vai otrā cikla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, masīvu audzēju, strauju progresēšanu) rūpīgi jānovēro. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama dehidratācijas korekcija un augsta urīnskābes līmeņa ārstēšana.

Citi norādījumi

Sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

Papildus piesardzība, lietojot zāles krūts vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

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

Gados vecāki cilvēki

Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā

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

Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezistentā priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX 327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija vecumā no 65 gadiem vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo izmaiņu nagos sastopamība bija $\geq 10\%$ pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem ar terapiju saistītā drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība bija $\geq 10\%$ salīdzinājumā ar pacientiem jaunākiem par 65 gadiem.

Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Hormonjutīga priekšdziedzera vēža pētījumā (STAMPEDE) no 545 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu ik pēc 3 nedēļām, 296 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 48 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Salīdzinot ar pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem, ≥ 65 gadus veciem pacientiem docetaksela grupā biežāk tika ziņots par paaugstinātas jutības reakciju, neitropēniju, anēmiju, šķidruma aizturi, aizdusu un nagu bojājumiem. Neviens sastopamības biežuma pieaugums nepārsniedza 10% salīdzinājumā ar kontroles grupu. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem biežāk (vismaz par 10% biežāk) nekā gados jaunākiem pacientiem tika ziņots par neitropēniju, anēmiju, caureju, aizdusu un augšējo elpceļu infekciju.

Piesardzība, lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacients III fāzes pētījuma daļā un 79 pacienti 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 sastopamība bija lielāka gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija sastopamība (visām smaguma pakāpēm) bija par $\geq 10\%$ lielāka pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

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

Palīgvielas

Šīs zāles satur 3,16 g alkohola (etilspirta) 8 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

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

Tā kā šīs zāles parasti ievada lēni 1 stundas laikā, alkohola iedarbība var mazināties.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur, piemēram, propilēnglikolu vai etilspirtu, var izraisīt etilspirta uzkrāšanos un izraisīt blakusparādības, it īpaši maziem bērniem ar zemu vai nenobriedušu vielmaiņas kapacitāti.

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

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

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

Docetakselam ir augsta saistīšanās spēja ar olbaltumvielām (vairāk kā 95%). Lai gan iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi nozīmētām zālēm *in vivo* oficiāli 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 deksametazons neietekmē docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmē digitoksīna saistīšanās spēju.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm, kuras saņem docetakselu reproduktīvā vecumā, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, un vīriešiem jāiesaka izvairīties no bērna radīšanas, kā arī nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja tas ir noticis.

Docetaksela genotoksiskās riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, taču nav zināms, vai tas cilvēkam izdalās mātes pienā. Tāpēc iespējamo blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka docetaksels var ietekmēt tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tas nozīmē, ka vīriešiem, kurus paredzēts ārstēt ar docetakselu, pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanas iespējām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā un šo zāļu izraisītas blakusparādības var pasliktināt pacienta spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m² un 75 mg/m² docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX 327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski nozīmīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);

- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

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

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

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

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

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

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

Lietošanai kombinācijā ar ADT un prednizonu vai prednizolonu (STAMPEDE pētījums) nevēlamās blakusparādības, kas radušās 6 docetaksela terapijas ciklu laikā un kuru sastopamība docetaksela terapijas grupā bija vismaz par 2% lielāka nekā kontroles grupā, ir norādītas, izmantojot CTCAE klasifikāciju.

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži.

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, zāļu devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Viegliem vai vidēji smagiem neirosensoriem simptomiem ir raksturīga

parestēzija, dizestēzija vai sāpes, tostarp dedzinoša sajūta. Neiromotorās izpausmes galvenokārt raksturojas ar vājumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojas 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, piemēram, izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos tā rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagi nagu bojājumi raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimoniya, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēnijas saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4:76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4:0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (G3:4,1%); Perifēra motora neitropātija (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	Aizdusa (smaga: 2,7%)		

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Mediānā kumulatīvā deva līdz terapijas pārtraukšanai pārsniedza 1 000 mg/m² un mediānais laika periods līdz šķidruma aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (mediānā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (mediānā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² monoterapijā nesīkšņu plaušuvēža ārstēšanai

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija; Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta	Slikta dūša (G3/4: 5%);		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
traucējumi	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 (nesmagas)		
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%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu nesīkšūnu plaušuvēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensoroneiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motoroneiropātija (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%);	Aizcietējums	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi:0,7%); Ādas reakcijas (G3/4:0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidruma aizture:(smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 100 mg/m²kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
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	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu metastātiska pret kastrāciju rezidenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%)	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un 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%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT (STAMPEDE pētījums) augsta riska lokāli progresējoša vai metastātiska hormonjutīga priekšdziedzeru vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3-4: 12%); Anēmija; Febrila neitropēnija (G3-4: 15%)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3-4: 1%)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Cukura diabēts (G3-4: 1%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs (G3: 1%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (≥G3: 2%) ^a ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (G3: 1%); Klepus (G3: 0%); Augšējo elpceļu infekcija (G3: 1%)	Faringīts (G3: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3: 3%); Stomatīts (G3: 0%); Aizcietējums (G3: 0%); Slikta dūša (G3: 1%); Dispepsija; Sāpes vēderā (G3: 0%); Meteorisms	Vemšana (G3: 1%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3: 3%) ^a ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letargija (G3-4: 2%); Gripai līdzīgi simptomi (G3: 0%); Astēnija (G3: 0%); Šķidruma aizture	Drudzis (G3: 1%); Mutes kandidoze; Hipokalcēmija (G3: 0%); Hipofosfatēmija (G3-4: 1%); Hipokaliēmija (G3: 0%)

^aNo GETUG AFU15pētījuma

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	(G3/4:1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4:<0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģibonis (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%)	Limfātiskā tūska (G3/4:0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:5,0%); Stomatīts (G3/4:6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4:0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4:0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša:<3%); Ādas bojājumi (G3/4:0,6%); Nagu bojājumi (G3/4:0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4:0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4:0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4:0,2%)	

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

Nervu sistēmas traucējumi

TAX316 pētījumā perifēra sensora neiropātija terapijas laikā sākās un novērošanas periodā turpinājās 84 pacientēm (11,3%) TAC grupā un 15 pacientēm (2%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 10 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 2 pacientēm (0,3%) FAC grupā.

GEICAM9805 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Sirds funkcijas traucējumi

TAX 316 pētījuma 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā novēroja sastrēguma sirds mazspēju (SSM). Visām pacientēm, izņemot pa vienai pacientei katrā apakšgrupā, SSM diagnosticēja vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanās perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas patientes TAC grupā un 4 patientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) nevienai no pacientēm TAC grupā nebija SSM un 1 paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ, bet SSM turpinājās 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

TAX316 pētījumā alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%).

Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā alopēcija, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā. Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka alopēcija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Pētījumā TAX316 amenoreju, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 202 pacientēm no 744 pacientēm (27,2%) TAC grupā un 125 pacientēm (17,0%) no 736 pacientēm FAC grupā. Amenoreja novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) bija saglabājusies 121 pacientei (16,3%) no 744 pacientēm TAC grupā un 86 pacientēm (11,7%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā, saglabājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) amenoreja bija saglabājusies 7 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījumā TAX316 perifēru tūsku, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, novēroja 119 no 774 TAC grupas pacientēm (16,0%) un 23 no 736 FAC grupas pacientēm (3,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) perifēra tūska bija saglabājusies 19 TAC grupas pacientēm (2,6%) un 4 FAC grupas pacientēm (0,5%). Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas

ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

Pētījumā TAX316 astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas, tika aprakstīta 236 no 744 pacientēm (31,7%) TAC grupā un 180 no 736 pacientēm (24,5%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 29 TAC grupas pacientēm (3,9%) un 16 FAC grupas pacientēm (2,2%).

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūska nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Līmfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās līmfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms

TAX316 pētījumā pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika konstatēta 3 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm. Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas periodā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Par mielodisplastisko sindromu ziņoja divām no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

GEICAM 9805 pētījuma laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze radās 1 no 532 (0,2%) pacientiem TAC grupā. Pacientiem FAC grupā netika ziņots par leikozes gadījumiem. Nevienā no grupām nevienai pacientei netika diagnosticēts mielodisplastiskais sindroms.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Tabulā zemāk redzams, ka 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas sastopamība samazinājās pacientiem, kas saņēma primāru profilaksi ar G-KSF pēc tam, kad tā tika noteikta kā obligāta GEICAM pētījuma TAC grupā.

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)
Neitropēniska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniska infekcija (3.- 4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 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%);	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4:0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4:1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (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%)	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4:76,3%); Anēmija (G3/4:9,2%);	Febrila neitropēnija	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Trombocitopēnija (G3/4:5,2%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (nesmaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; Konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4:1,7%)	Aritmija (G3/4: 0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4:0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX324)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
polipus)			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5 %); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%); Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4:12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4:0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (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)

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotalos klīniskajos pētījumos

pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloileikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

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. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

Nervu sistēmas traucējumi

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

Acu bojājumi

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

Ausu un labirinta bojājumi

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

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Ir aprakstīti kambaru aritmijas, ieskaitot kambaru tahikardiju (biežums nav zināms), gadījumi (dažreiz ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijās ar citām zālēm, ieskaitot doksorubicīnu, 5-fluoruracilu un/vai ciklofosfamīdu.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms).

Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā.

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiforme*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze

(AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ir ziņots par neatgriezeniskasalopēcības gadījumiem (biežums nav zināms).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Ir novērota atkārtota reakcija injekcijas vietā (ādas reakcijas atkārtotās agrākas ekstravazācijas vietā pēc docetaksela ievadīšanas citā vietā), kas attīstījās iepriekšējās ekstravazācijas vietā (biežums nav zināms).

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

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju. Novērota hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija, parasti saistībā ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem un īpaši ar caureju. Ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, kas var būt letāls (biežums nav zināms).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Lietojot docetakselu, ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiski produkti, taksāni, ATĶ kods: L01CD02

Darbības mehānisms

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.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvantā terapija

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

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

Galīgā analīze tika veikta pēc 96 mēnešu mediānā faktiskā novērošanas perioda. Tika pierādīts, kasālīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami labāka. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi 39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t.i., par 6% samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās arī kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar FAC (attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69% gadījumu), t.i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ($p = 0,002$). Tā kā ieguvums, kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm un kopējo dzīvildzi nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

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

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

		Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits Kopā	745	0,8	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,9	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,7-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta DOCETAXEL KABI lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nu 75 mg/m²lielu DOCETAXEL KABI devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m²lielas doksorubicīna un 500 mg/m² lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m²lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m²liela fluoruracila un 500 mg/m²liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā) kā adjuvantu terapiju pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām 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). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. DOCETAXEL KABI tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles tika ievadītas intravenozi pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā tika noteikta 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 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

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

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos – tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riska attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (riska attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos - 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.

Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)).

Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

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

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupu tika analizēta saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem primārā analīzē (mediānais novērošanas laiks 77 mēneši) (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm ar krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos (terapijai paredzēto pacientu populācijas analīze)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska attiecība*	95% TI
Kopā	539	0,68	0,49-0,93
1. vecuma grupa			
<50 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

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

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

Apakšgrupas	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI)	p vērtība
Atbilst relatīvajām ķīmijterapijas indikācijām ^a				
Nē	18/214	26/227	0,796	0,4593

Apakšgrupas	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI)	p vērtība
	(8,4%)	(11,5%)	(0,434 – 1,459)	
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 Koksa (Cox) proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

DOCETAXEL KABI monoterapijā

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

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

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

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

Atklātu, daudzcentru, randomizētu III fāzes pētījumu veica, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m² 1 stundu ilgās infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m² 3 stundu ilgās infūzijas veidā. Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro mērķa kritēriju - kopējās atbildes reakcijas rādītāju (32%, salīdzinot ar 25%, p = 0,10), docetaksels palielināja mediāno laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; p < 0,01) un mediāno dzīvildzi (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; p = 0,03).

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts, III fāzes pētījums, iekļaujot 429 iepriekš neārstētas pacientes ar metastātisku audzēju, lai salīdzinātu doksorubicīnu (50 mg/m²) kombinācijā ar docetakselu (75 mg/m²) (AT grupa) un doksorubicīnu (60 mg/m²) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (AC grupa). Abas ievadīšanas shēmas izmantoja 1. dienā ik pēc trīs nedēļām.

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

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

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 186 pacientes randomizēja docetaksela (100 mg/m²) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

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

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

²Aprēķinātā mediānā dzīvildze.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta, kontrolēta, daudzcentru, III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar docetakselu (75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m² divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ($p = 0,0126$). Mediānā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ($p = 0,0058$). Laiks līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetakselu un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ($p < 0,0001$). Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetakselu un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laiks līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m² docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%). Pacientiem, kurus ārstēja ar docetakselu (75 mg/m²), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p < 0,01$), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ($p = 0,06$) vai pēc staru terapijas ($p < 0,01$). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet mediānais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

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

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacienti ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, tika randomizēti vienai no šādām terapijas shēmām: docetaksels (T) 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m² 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6 mg/ml·min) 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām; vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m², pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m² cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, mediāno laiku līdz slimības progresēšanai un atbildes reakcijas rādītāju divāspētījuma grupās ir norādīti tabulā zemāk:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais mērķa kritērijs):			
Mediānā dzīvildze mēnešos	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]

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā, daudzcentru III fāzespētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS $\geq$ 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;
- mitoksantrons 12 mg/m² katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

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

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

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

Pacientu skaits	141	134	137
Audzēja atbildes reakcijas rādītājs (%)	12,1	8,2	6,6
95% TI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p - vērtība*	0,1112	0,5853	-

†stratificēts *log-rank* tests.

*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175.

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns.

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

STAMPEDE pētījums

Vienlaicīgi ar standarta aprūpi (ADT) ievadīta docetaksela drošumu un efektivitātipacientiem ar augsta riska lokāli progresējošu vai metastātisku hormonjutīgu piekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā, daudzcentru, vairāku grupu, vairāku posmu (*multi-arm multi-stage-MAMS*) pētījumā ar nepārtrauktu II/III fāzes dizainu (STAMPEDE – MRC PR08). Interesējošajās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 1776 vīriešu dzimuma pacienti:

- standarta aprūpe+ docetaksels 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši. 1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai standarta aprūpes grupā; pievienojot docetakselu standarta aprūpei, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 19 mēnešiem (RA = 0,76, 95% TI = 0,62-0,92, p=0,005).

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un standarta aprūpi pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (STAMPEDE)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ standarta aprūpe	Tikai standarta aprūpe
Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi skaits	362	724
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	62	43
95% TI	51-73	40-48
Koriģēta riska attiecība	0,76	
95% TI	(0,62-0,92)	
p - vērtība ^a	0,005	
Dzīvildze bez neveiksmes ^b		
Mediāna (mēneši)	20,4	12
95% TI	16,8-25,2	9,6-12

Koriģēta riska attiecība	0,66
95% TI	(0,57-0,76)
p - vērtība ^a	<0,001

^ap – vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hromoterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

^b Dzīvildze bez neveiksmes: laiks no randomizācijas līdz pirmajam pierādījumam par vismaz vienu bioķīmisko neveiksmi (definēta kā PSA līmeņa paaugstināšanās par 50%, salīdzinot ar minimālo vērtību 24 nedēļu laikā, un virs 4 ng/ml, ko apstiprina atkārtotas analīzes vai ārstēšana); progresēšana vai nu vietēji, limfmezglos, vai arī distāli metastazējoties; ar skeletu saistīts notikums; vai nāve no priekšdziedzera vēža.

CHAARTED pētījums

Androgēnu deprivācijas terapijas (ADT) sākumā lietota docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā III fāzes daudzcentru pētījumā (CHAARTED). Divās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 790 vīriešu dzimuma pacienti:

- ADT + docetaksels 75 mg/m² ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

Kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai ADT grupā; pievienojot docetakselu ADT, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 13,6 mēnešiem (riska attiecība (RA) = 0,61, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Efektivitātes rezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela un ADT efektivitāte, ārstējot pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (CHAARTED)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība ^a	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība ^a	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim ^b		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai ^c		

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība ^{a*}	< 0,0001	--

^a Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

* p - vērtība aprakstīšanai.

** PSA atbildes reakcija: priekšdziedzera specifiskā antigēna atbildes reakcija: PSA līmenis <0,2 ng/ml, ko nosaka divos secīgos mērījumos ar vismaz 4 nedēļu starplaiku.

^b Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim = laiks no randomizācijas līdz PSA līmeņa paaugstināšanās brīdim vai līdz klīniskai progresēšanai (piemēram, simptomātisku metastāžu kaulos pieaugums, progresēšana saskaņā ar Atbildes Reakcijas Izvērtēšanas Kritērijiem norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*–RECIST) vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu), atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

^c Laiks līdz klīniskai progresēšanai = laiks no randomizācijas līdz klīniskai progresēšanai (t.i., metastāžu kaulos simptomu pastiprināšanās; progresēšana saskaņā ar RECIST; vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu).

Kuņģa adenokarcinoma

Daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums tika veikts, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastātisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 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 grupā un 4 nedēļas CF grupā. Mediānais vienam pacientam nozīmēto ciklu skaits bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP). Slimības progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1%, un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

*Nestratificēts *log-rank* tests.

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

Aktualizēta dzīvildzes analīze, ko veica ar mediāno novērošanas periodu 41,6 mēneši, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārkumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārkums pār CF.

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

Galvas un kakla vēzis

A. Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX 323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² un pēc tam cisplatīnu (P) 75 mg/m², un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 750 mg/m² dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par $\geq 25\%$) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m² dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par 25 % vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokālreģionālo 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 antibiotiskajiem līdzekļiem – ciprofloksacīnu 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) – TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā – $p = 0,0042$ (mediānais PFS: attiecīgi 11,4, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem) ar mediāno novērošanas laiku 33,7 mēneši. Mediānā kopējā dzīvildze TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (mediānā OS: attiecīgi 18,6, salīdzinot ar 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos, $p = 0,0128$. Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

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

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

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

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

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

**Log-rank tests.

*** Chi-kvadrāta tests.

Dzīves kvalitātes rādītāji

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

Klīniskā ieguvuma rādītāji

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

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

B. Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)
Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVOKlasifikācijai 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 drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT).

Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests, $p = 0,0058$), nekā lietojot PF (mediānā OS: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēnesi), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (risika attiecība (RA) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), mediānais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un mediānās PFS uzlabošanās par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, RA bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; *log-rank* tests, $p = 0,004$. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediānā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI) Riska attiecība: (95% TI) *p-vērtība	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediānā 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) uz 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) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p-vērtība	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 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

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20-115 mg/m² devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda α , β un γ (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1-17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75-100 mg/m²) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais

terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar relatīvi lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas ievadīšanas vienu stundu ilgas infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·µg/ml. Vidējās kopējā organisma klīrensa un izkļedes tilpuma vērtības līdzsvara koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klīrensa mainība atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Ar ¹⁴C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža pacientiem. Docetaksels pēc oksidatīviem tā struktūrā ietilpstošās terciārās butilēstera grupas vielmāiņas 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 izvādīts pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais metabolīts un trīs neaktīvi metabolīti nelielā daudzumā, un ļoti mazs daudzums zāļu neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela populācijas farmakokinētika no pacientu grupām ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzamie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tiem, kas bija noteikti I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

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

Šķidrums aizture

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

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

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

Kapecitabīns

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

Cisplatīns

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

Cisplatīns un 5-fluoruracils

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

Prednizons un deksametazons

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

Prednizons

Nekāda prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku netika novērota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Ir pierādīts, ka docetaksels ar aneigēna mehānisma starpniecību *in vitro* ir bijis genotoksisks CHO-K1 šūnām mikrokodoliņu un hromosomu aberāciju testos, kā arī *in vivo* mikrokodoliņu testos pelēm. Tomēr tas neinducē mutagenitāti Ames testā vai CHO/HGPRT gēnu mutācijas testā. Rezultāti atbilst docetaksela farmakoloģiskajai aktivitātei.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80

Bezūdens etilspirts

Bezūdens citronskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Pēc flakona atvēršanas

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

Pēc pievienošanas infūzijas maisā

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

Ja docetaksela infūzijas šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūzijas maisā un tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25 °C, tas ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot 1 stundu ilgu intravenozu infūziju).

Turklāt, pierādīta norādītajā veidā sagatavota šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ne-PVH maisos līdz 48 stundām, uzglabājot temperatūrā no 2 līdz 8 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 mlcaurspīdīgs, bezkrāsains I klases stikla flakons ar *flurotec* gumijas aizbāzni un dzeltenu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 8 ml koncentrāta.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūzijas šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni tiek uzglabāti atdzesētā veidā, ļaujiet nepieciešamajam **DOCETAXEL KABI** kastīšu skaitam 5 minūtes pirms lietošanas pastāvēt temperatūrā līdz 25 °C. Pacientam nepieciešamās devas iegūšanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai. Aseptiski ievelciet nepieciešamo DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu kalibrētā šļircē.

DOCETAXEL KABI 160 mg /8 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

Nepieciešamais DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpums jāpievieno vienā injekcijā infūzijas šķīduma pudelei vai maisam, kas satur 250 mililitrus 5% glikozes šķīduma vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma.

Ja nepieciešamā deva pārsniedz 190 mg docetaksela, lietojiet lielāku daudzumu infūzijas nesējšķīduma tā, lai netiktu pārsniegta docetaksela koncentrācija 0,74 mg/ml.

Sajauciet šķīdumu infūziju maisā vai pudelē manuāli, to šūpojot.

Infūzijas maisā esošais šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, ieskaitot 1 stundu ilgu infūzijas laiku pacientam, un jāglabā temperatūrā līdz 25 °C.

Kā visas parenterāli lietojamās zāles, DOCETAXEL KABI infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, un ja šķīdums satur nogulsnes, to jāiznīcina.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Parādoties kristāliem, šķīdumu turpmāk vairs lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 22. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 23. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela (*Docetaxelum*).

Viens 9 ml flakons satur 180 mg docetaksela.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 9 ml koncentrātaflakons satur 4,5 ml bezūdens etilspirta (3,55 g).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientiem ar:

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

Adjuvantu terapiju drīkst saņemt tikai tās pacientes ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem kritērijiem attiecībā uz agrīna krūts vēža primāro ārstēšanu ķīmijterapija ir piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts tādu pacientu ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šīs slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI monoterapija ir indicēta pacientiem ar lokāli progresējošu krūts vēzi vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ārstēšanas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro pārmērīgu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts pacienšu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

DOCETAXEL KABI ir indicēts pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas iepriekšējas ķīmijterapijas.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts nerezecējama, lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju šīs slimības ārstēšanai.

Priekšdziedzera vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem, kuriem ir pret kastrāciju rezistents metastātisks priekšdziedzera vēzis.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) un ar prednizonu vai prednizolonu, vai bez tiem ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Krūts, nesīkšūnu plaušu, kuņģa, galvas un kakla vēža gadījumā, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai, neatkarīgi no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots prednizons vai prednizolons, ieteicamā premedikācijas shēma ir 8 mg deksametozona iekšķīgi 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

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

Krūts vēzis

Operējama krūts 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 vienu reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas pielāgošana terapijas laikā"). Pacientēm ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ieteicamā docetaksela deva monoterapijā 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 ievadot vienu reizi nedēļā. Pivotalā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

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

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

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

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā drīkst lietot ilgstoši.

Kuņģa adenokarcinoma

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

Galvas un kakla vēzis

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

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

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

Devas pielāgošana terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

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

Pacienti ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu < 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 mg/m² līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Krūts vēža adjuvanta terapija

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

Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri sākotnēji saņēmuši 75 mg/m² docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnām/mm³, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju vai smagu nehematoloģisku toksicitāti nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m². Par cisplatīna devas pielāgošanu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniskainfekcija, 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 docetakseluturpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm³ un trombocītu skaits – līdz $> 100\,000$ šūnām/mm³. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās devas pielāgošana toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šāda:

Toksicitāte	Devas pielāgošana
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet 5-FU devu par 20%. Otrā reize: tad samaziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: samaziniet docetaksela un 5-FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, nocentrālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza normas augšējo robežu un bilirubīna līmenis > 1 reizi pārsniedza normas augšējo robežu; šiem pacientiem devu samazināt neiesaka un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Datu par docetaksela lietošanu kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediātriskā populācija

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

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

Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Hematoloģija

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

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

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

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

Pacientiem ar neitropēniju, īpaši kuņģa-zarnu trakta komplikāciju attīstības risku, ieteicams ievērot piesardzību. Lai gan lielākā daļa gadījumu radās docetakselu saturošas shēmas lietošanas pirmā vai otrā cikla laikā, enterokolīts var attīstīties jebkurā laikā un var izraisīt nāvi jau slimības pirmajā dienā. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes agrīnas izpausmes (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu “Hematoloģija” un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām, īpaši tas nepieciešams pirmās unotrās infūzijas laikā. Pēc docetaksela infūzijas sākuma paaugstinātas jutības reakcijas var parādīties dažu minūšu laikā, tādēļ jābūt iespējai ārstēt hipotensiju un bronhospazmas. Gadījumā, ja paaugstinātas jutības reakcijas ir vieglas, piemēram, apsārtums vai lokālas ādas reakcijas, pārtraukt terapiju nav nepieciešams. Tomēr, ja reakcijas ir smagas, piemēram, smaga hipotensija, bronhospazmas vai ģeneralizēti izsitumi/apsārtums, docetaksela terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kuriem attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst. Pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi paaugstinātas jutības reakcija pret paklitakselu, iespējams risks, ka var attīstīties paaugstinātas jutības reakcija pret docetakselu, tai

skaitā smagāka paaugstinātas jutības reakcija. Docetaksela terapijas uzsākšanas laikā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Ziņots par tādiem smagiem simptomiem kā izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Saistībā ar docetaksela terapiju ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*), tādām kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP). Pacienti ir jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro. Ja rodas par šīm reakcijām liecinošas pazīmes un simptomi, jāapsver docetaksela lietošanas pārtraukšana.

Šķidruma aizture

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

Elpošanas traucējumi

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

Ja rodas jauni vai pastiprinās esošie plaušu simptomi, pacienti rūpīgi jākontrolē, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Līdz diagnozes noskaidrošanai, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Nervu sistēma

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

Toksiska ietekme uz sirdi

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

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

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu kombinācijās, kurās ietilpa doksorubicīns, 5-fluoruracils un/vai ciklofosfamīds, radās kambaru aritmija, ieskaitot kambaru tahikardiju, dažreiz ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

Acu bojājumi

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

Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

Ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem, docetakselu lietojot kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primārajiem ļaundabīgajiem audzējiem. Jauni primāri ļaundabīgie audzēji (ieskaitot akūtu mieloleikozi, mielodisplastisko sindromu un nehodžkina limfomu) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc docetakselu saturošas terapijas. Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas jauni primāri ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms

Ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, lietojot docetakselu pēc pirmā vai otrā cikla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, masīvu audzēju, strauju progresēšanu) rūpīgi jānovēro. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama dehidratācijas korekcija un augsta urīnskābes līmeņa ārstēšana.

Citi norādījumi

Sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

Papildus piesardzība, lietojot zāles krūts vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

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

Gados vecāki cilvēki

Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā

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

Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezistentā priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX 327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija vecumā no 65 gadiem vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo izmaiņu nagos sastopamība bija $\geq 10\%$ pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem ar terapiju saistītā drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība bija $\geq 10\%$ salīdzinājumā ar pacientiem jaunākiem par 65 gadiem.

Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Hormonjutīga priekšdziedzera vēža pētījumā (STAMPEDE) no 545 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu ik pēc 3 nedēļām, 296 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 48 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Salīdzinot ar pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem, ≥ 65 gadus veciem pacientiem docetaksela grupā biežāk tika ziņots par paaugstinātas jutības reakciju, neitropēniju, anēmiju, šķidruma aizturi, aizdusu un nagu bojājumiem. Neviens sastopamības biežuma pieaugums nepārsniedza 10% salīdzinājumā ar kontroles grupu. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem biežāk (vismaz par 10% biežāk) nekā gados jaunākiem pacientiem tika ziņots par neitropēniju, anēmiju, caureju, aizdusu un augšējo elpceļu infekciju.

Piesardzība, lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacients III fāzes pētījuma daļā un 79 pacienti 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 sastopamība bija lielāka gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija sastopamība (visām smaguma pakāpēm) bija par $\geq 10\%$ lielāka pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

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

Palīgvielas

Šīs zāles satur 3,55 g alkohola (etilspirta) 9 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

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

Tā kā šīs zāles parasti ievada lēni 1 stundas laikā, alkohola iedarbība var mazināties.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur, piemēram, propilēnglikolu vai etilspirtu, var izraisīt etilspirta uzkrāšanos un izraisīt blakusparādības, it īpaši maziem bērniem ar zemu vai nenobriedušu vielmaiņas kapacitāti.

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

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

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

Docetakselam ir augsta saistīšanās spēja ar olbaltumvielām (vairāk kā 95%). Lai gan iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi nozīmētām zālēm *in vivo* oficiāli 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 nātrijs valproāts, to ietekme uz docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām nav konstatēta. Turklāt deksametazons neietekmē docetaksela saistīšanās spēju ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmē digitoksīna saistīšanās spēju.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm, kuras saņem docetakselu reproduktīvā vecumā, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, un vīriešiem jāiesaka izvairīties no bērna radīšanas, kā arī nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja tas ir noticis.

Docetaksela genotoksiskās riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, taču nav zināms, vai tas cilvēkam izdalās mātes pienā. Tāpēc iespējamo blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka docetaksels var ietekmēt tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tas nozīmē, ka vīriešiem, kurus paredzēts ārstēt ar docetakselu, pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanas iespējām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Alkohola daudzums šo zāļu sastāvā un šo zāļu izraisītas blakusparādības var pasliktināt pacienta spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m² un 75 mg/m² docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX 327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski nozīmīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);

- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības);
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

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

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

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

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

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

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

Lietošanai kombinācijā ar ADT un prednizonu vai prednizolonu (STAMPEDE pētījums) nevēlamās blakusparādības, kas radušās 6 docetaksela terapijas ciklu laikā un kuru sastopamība docetaksela terapijas grupā bija vismaz par 2% lielāka nekā kontroles grupā, ir norādītas, izmantojot CTCAE klasifikāciju.

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži.

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

Attīstoties smagām perifēras neirotoksicitātes izpausmēm, zāļu devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Viegliem vai vidēji smagiem neirosensoriem simptomiem ir raksturīga

parestēzija, dizestēzija vai sāpes, tostarp dedzinoša sajūta. Neiromotorās izpausmes galvenokārt raksturojas ar vājumu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojas 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, piemēram, izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos tā rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagi nagu bojājumi raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimoniya, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēnijas saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4:76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4:0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (G3:4,1%); Perifēra motora neitropātija (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	Aizdusa (smaga: 2,7%)		

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Mediānā kumulatīvā deva līdz terapijas pārtraukšanai pārsniedza 1 000 mg/m² un mediānais laika periods līdz šķidruma aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (mediānā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (mediānā kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija; Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta	Slikta dūša (G3/4: 5%);		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
traucējumi	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 (nesmagas)		
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%)

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensoroneiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motoroneiropātija (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%);	Aizcietējums	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi:0,7%); Ādas reakcijas (G3/4:0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidruma aizture:(smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 100 mg/m²kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
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	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%)	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un 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%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT (STAMPEDE pētījums) augsta riska lokāli progresējoša vai metastātiska hormonjutīga priekšdziedzeru vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3-4: 12%); Anēmija; Febrila neitropēnija (G3-4: 15%)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3-4: 1%)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Cukura diabēts (G3-4: 1%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs (G3: 1%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (≥G3: 2%) ^a ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (G3: 1%); Klepus (G3: 0%); Augšējo elpceļu infekcija (G3: 1%)	Faringīts (G3: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3: 3%); Stomatīts (G3: 0%); Aizcietējums (G3: 0%); Slikta dūša (G3: 1%); Dispepsija; Sāpes vēderā (G3: 0%); Meteorisms	Vemšana (G3: 1%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3: 3%) ^a ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letargija (G3-4: 2%); Gripai līdzīgi simptomi (G3: 0%); Astēnija (G3: 0%); Šķidruma aizture	Drudzis (G3: 1%); Mutes kandidoze; Hipokalcēmija (G3: 0%); Hipofosfatēmija (G3-4: 1%); Hipokaliēmija (G3: 0%)

^aNo GETUG AFU15pētījuma

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	(G3/4:1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4:<0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģibonis (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%)	Limfātiskā tūska (G3/4:0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:5,0%); Stomatīts (G3/4:6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4:0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4:0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša:<3%); Ādas bojājumi (G3/4:0,6%); Nagu bojājumi (G3/4:0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4:0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4:0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4:0,2%)	

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

Nervu sistēmas traucējumi

TAX316 pētījumā perifēra sensora neiropātija terapijas laikā sākās un novērošanas periodā turpinājās 84 pacientēm (11,3%) TAC grupā un 15 pacientēm (2%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 10 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 2 pacientēm (0,3%) FAC grupā.

GEICAM9805 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Sirds funkcijas traucējumi

TAX 316 pētījuma 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā novēroja sastrēguma sirds mazspēju (SSM). Visām pacientēm, izņemot pa vienai pacientei katrā apakšgrupā, SSM diagnosticēja vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanās perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas patientes TAC grupā un 4 patientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) nevienai no pacientēm TAC grupā nebija SSM un 1 paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ, bet SSM turpinājās 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Ādas un zemādas audu bojājumi

TAX316 pētījumā alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%).

Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā alopēcija, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā. Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka alopēcija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Pētījumā TAX316 amenoreju, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 202 pacientēm no 744 pacientēm (27,2%) TAC grupā un 125 pacientēm (17,0%) no 736 pacientēm FAC grupā. Amenoreja novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) bija saglabājusies 121 pacientei (16,3%) no 744 pacientēm TAC grupā un 86 pacientēm (11,7%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā, saglabājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) amenoreja bija saglabājusies 7 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pētījumā TAX316 perifēru tūsku, kas sākās terapijas laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, novēroja 119 no 774 TAC grupas pacientēm (16,0%) un 23 no 736 FAC grupas pacientēm (3,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) perifēra tūska bija saglabājusies 19 TAC grupas pacientēm (2,6%) un 4 FAC grupas pacientēm (0,5%).

Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas

ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

Pētījumā TAX316 astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas, tika aprakstīta 236 no 744 pacientēm (31,7%) TAC grupā un 180 no 736 pacientēm (24,5%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 29 TAC grupas pacientēm (3,9%) un 16 FAC grupas pacientēm (2,2%).

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūska nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Līmfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās līmfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms

TAX316 pētījumā pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika konstatēta 3 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm. Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas periodā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Par mielodisplastisko sindromu ziņoja divām no 744 TAC grupas pacientēm un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

GEICAM 9805 pētījuma laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze radās 1 no 532 (0,2%) pacientiem TAC grupā. Pacientiem FAC grupā netika ziņots par leikozes gadījumiem. Nevienā no grupām nevienai pacientei netika diagnosticēts mielodisplastiskais sindroms.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Tabulā zemāk redzams, ka 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas sastopamība samazinājās pacientiem, kas saņēma primāru profilaksi ar G-KSF pēc tam, kad tā tika noteikta kā obligāta GEICAM pētījuma TAC grupā.

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)
Neitropēniska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniska infekcija (3.-4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot DOCETAXEL KABI 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

MedDRA orgānu sistēmuklasifikācija	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%);	

MedDRA orgānu sistēmuklasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (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%)	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 76,3%); Anēmija (G3/4: 9,2%);	Febrila neitropēnija	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
	Trombocitopēnija (G3/4:5,2%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (nesmaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; Konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4:1,7%)	Aritmija (G3/4: 0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:0,6%); Stomatīts (G3/4: 4,0%); Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4:0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
polipus)			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5 %); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%); Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4:12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4:13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4:0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (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)

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotalos klīniskajos pētījumos

pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

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. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

Nervu sistēmas traucējumi

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

Acu bojājumi

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

Ausu un labirinta bojājumi

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

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Ir aprakstīti kambaru aritmijas, ieskaitot kambaru tahikardiju (biežums nav zināms), gadījumi (dažreiz ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijās ar citām zālēm, ieskaitot doksorubicīnu, 5-fluoruracilu un/vai ciklofosfamīdu.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms).

Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā.

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiforme*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze

(AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ir ziņots par neatgriezeniskas alopēcijas gadījumiem (biežums nav zināms).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Ir novērota atkārtota reakcija injekcijas vietā (ādas reakcijas atkārtotā agrākas ekstravazācijas vietā pēc docetaksela ievadīšanas citā vietā), kas attīstījās iepriekšējās ekstravazācijas vietā (biežums nav zināms).

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

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju. Novērota hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija, parasti saistībā ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem un īpaši ar caureju. Ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, kas var būt letāls (biežums nav zināms).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Lietojot docetakselu, ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiski produkti, taksāni, ATĶ kods: L01CD02

Darbības mehānisms

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.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts vēzis

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvantā terapija

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

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

Galīgā analīze tika veikta pēc 96 mēnešu mediānā faktiskā novērošanas perioda. Tika pierādīts, kasalīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami labāka. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi 39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t.i., par 6% samazinājās absolūtais risks ($p = 0,0043$). Lietojot TAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās arī kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar FAC (attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69% gadījumu), t.i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ($p = 0,002$). Tā kā ieguvums, kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm un kopējo dzīvildzi nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta.

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

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

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības pazīmēm			Kopējā dzīvildze		
		Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
Pozitīvo limfmezglu skaits Kopā	745	0,8	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,9	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,7-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta DOCETAXEL KABI lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nu 75 mg/m² lielu DOCETAXEL KABI 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) kā adjuvantu terapiju pacientēm ar operējamu krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām 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). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. DOCETAXEL KABI tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zālestika ievadītas intravenozi pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā tika noteikta 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 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacienšu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacienšu, kuras saņēma FAC.

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

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos – tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riska attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (riska attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Mediānajā novērošanas laikā – 77 mēnešos - 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 neatšķiras.

Mediānajā novērošanas laikā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)).

Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

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

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupa tika analizēta saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem primārā analizē (mediānais novērošanas laiks 77 mēneši) (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm ar krūts vēzi bez metastāzēm limfmezglos (terapijai paredzēto pacientu populācijas analīze)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska attiecība*	95% TI
Kopā	539	0,68	0,49-0,93
1. vecuma grupa			
<50 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	0,40-1,1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

Apakšgrupas	TAC (n=539) (14,8%)	FAC (n=521) (23,5%)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI) (0,42 – 0,877)	p vērtība
-------------	---------------------------	---------------------------	--	-----------

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 Koksa (Cox) proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

DOCETAXEL KABI monoterapijā

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

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

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

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

Atklātu, daudzcentru, randomizētu III fāzes pētījumu veica, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts 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. Abas ievadīšanas shēmas izmantoja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro mērķa kritēriju - kopējās atbildes reakcijas rādītāju (32%, salīdzinot ar 25%, p = 0,10), docetaksels palielināja mediāno laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; p < 0,01) un mediāno dzīvildzi (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; p = 0,03).

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar doksorubicīnu

Ir veikts viens plašs randomizēts, III fāzes pētījums, iekļaujot 429 iepriekš neārstētas pacientes ar metastātisku audzēju, lai salīdzinātu doksorubicīnu (50 mg/m²) kombinācijā ar docetakselu (75 mg/m²) (AT grupa) un doksorubicīnu (60 mg/m²) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (AC grupa). Abas ievadīšanas shēmas izmantoja 1. dienā ik pēc trīs nedēļām.

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

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

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

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 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:

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

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

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

²Aprēķinātā mediānā dzīvildze.

DOCETAXEL KABI kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta, kontrolēta, daudzcentru, III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientes ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā

pētījumā 255 pacientes tika randomizētas ārstēšanai ar docetakselu (75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m² divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka (p = 0,0126). Mediānā dzīvildze grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacienšu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu (p = 0,0058). Laiks līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks (p < 0,0001). Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laiks līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m² docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%). Pacientiem, kurus ārstēja ar docetakselu (75 mg/m²), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem (p < 0,01), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem (p < 0,01), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm (p = 0,06) vai pēc staru terapijas (p < 0,01). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet mediānais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

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

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacienti ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, tika randomizēti vienai no šādām terapijas shēmām: docetaksels (T) 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m² 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6 mg/ml·min) 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām; vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m², pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m² cisplatīna (VCis).

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
(ORR) (%):			

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

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

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

Priekšdziedzera vēzis

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā, daudzcentru III fāzes pētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS ≥ 60 tika randomizēti šādās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m²katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m²vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas;
- mitoksantrons 12 mg/m²katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

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

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

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

†stratificēts *log-rank* tests.

*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175.

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns.

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

STAMPEDE pētījums

Vienlaicīgi ar standarta aprūpi (ADT) ievadīta docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar augsta riska lokāli progresējošu vai metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā, daudzcentru, vairāku grupu, vairāku posmu (*multi-arm multi-stage-MAMS*) pētījumā ar nepārtrauktu II/III fāzes dizainu (STAMPEDE – MRC PR08). Interesējošajās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 1776 vīriešu dzimuma pacienti:

- standarta aprūpe+ docetaksels 75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši. 1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai standarta aprūpes grupā; pievienojot docetakselu standarta aprūpei, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 19 mēnešiem (RA = 0,76, 95% TI = 0,62-0,92, p=0,005).

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un standarta aprūpi pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (STAMPEDE)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ standarta aprūpe	Tikai standarta aprūpe
Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi skaits	362	724
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	62	43
95% TI	51-73	40-48
Koriģēta riska attiecība	0,76	
95% TI	(0,62-0,92)	
p - vērtība ^a	0,005	
Dzīvildze bez neveiksmes ^b		
Mediāna (mēneši)	20,4	12
95% TI	16,8-25,2	9,6-12
Koriģēta riska attiecība	0,66	
95% TI	(0,57-0,76)	
p - vērtība ^a	<0,001	

^ap – vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hromoterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

^b Dzīvildze bez neveiksmes: laiks no randomizācijas līdz pirmajam pierādījumam par vismaz vienu biokīmisko neveiksmi (definēta kā PSA līmeņa paaugstināšanās par 50%, salīdzinot ar minimālo vērtību 24 nedēļu laikā, un virs 4 ng/ml, ko apstiprina atkārtotas analīzes vai ārstēšana); progresēšana vai nu vietēji, limfmezglos, vai arī distāli metastazējoties; ar skeletu saistīts notikums; vai nāve no priekšdziedzera vēža.

CHAARTED pētījums

Androgēnu deprivācijas terapijas (ADT) sākumā lietota docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā III fāzes daudzcentru pētījumā (CHAARTED). Divās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 790 vīriešu dzimuma pacienti:

- ADT + docetaksels 75 mg/m² ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

Kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai ADT grupā; pievienojot docetakselu ADT, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 13,6 mēnešiem (riska attiecība (RA) = 0,61, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Efektivitātes rezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela un ADT efektivitāte, ārstējot pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (CHAARTED)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība ^a	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība*	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim ^b		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība ^a *	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai ^c		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)

Mērķa kritērijs	Docetaksels+ADT	Tikai ADT
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība ^{a*}	< 0,0001	--

^a Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

* p - vērtība aprakstīšanai.

** PSA atbildes reakcija: priekšdziedzera specifiskā antigēna atbildes reakcija: PSA līmenis <0,2 ng/ml, ko nosaka divos secīgos mērījumos ar vismaz 4 nedēļu starplaiku.

^b Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim = laiks no randomizācijas līdz PSA līmeņa paaugstināšanās brīdim vai līdz klīniskai progresēšanai (piemēram, simptomātisku metastāžu kaulos pieaugums, progresēšana saskaņā ar Atbildes Reakcijas Izvērtēšanas Kritērijiem norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours-RECIST*) vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu), atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

^c Laiks līdz klīniskai progresēšanai = laiks no randomizācijas līdz klīniskai progresēšanai (t.i., metastāžu kaulos simptomu pastiprināšanās; progresēšana saskaņā ar RECIST; vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu).

Kuņģa adenokarcinoma

Daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums tika veikts, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastātisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. 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 grupā un 4 nedēļas CF grupā. Mediānais vienam pacientam nozīmēto ciklu skaits bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP). Slimības progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1%, un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

*Nestratificēts *log-rank* tests.

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

Aktualizēta dzīvildzes analīze, ko veica ar mediāno novērošanas periodu 41,6 mēneši, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārākumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārākums pār CF.

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

Galvas un kakla vēzis

A. Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediānā dzīvildze bez progresēšanas (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediānā dzīvildze (mēneši) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riska attiecība (95% CI) ***p-vērtība	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%)	67,8	53,6

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

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

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

**Log-rank tests.

*** Chi-kvadrāta tests.

Dzīves kvalitātes rādītāji

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

Klīniskā ieguvuma rādītāji

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

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

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

Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVOKlasifikācijai 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 drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m² 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m² dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT).

Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas

infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests, $p = 0,0058$), nekā lietojot PF (mediānā OS: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēnesi), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (risks attiecība (RA) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), mediānais kopējais novērošanas laiks 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un mediānās PFS uzlabošanās par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, RA bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; *log-rank* tests, $p = 0,004$. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediānā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI) Riska attiecība: (95% TI) *p-vērtība	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediānā 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) uz 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) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p-vērtība	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 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

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20-115 mg/m² devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda α , β un γ (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1-17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75-100 mg/m²) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar relatīvi lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

Izkliede

Pēc 100 mg/m² devas ievadīšanas 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 klīrensa un izkļiedes tilpuma vērtības līdzsvara koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m² un 113 l. Kopējā organisma klīrensa mainība atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Ar ¹⁴C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža pacientiem. 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 metabolīts un trīs neaktīvi metabolīti nelielā daudzumā, un ļoti mazs daudzums zāļu neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Docetaksela populācijas farmakokinētika ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzami farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tiem, kas bija noteikti I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

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

Šķidruma aizture

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

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

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

Kapecitabīns

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

Cisplatīns

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

Cisplatīns un 5-fluoruracils

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

Prednizons un deksametazons

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

Prednizons

Nekāda prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku netika novērota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Ir pierādīts, ka docetaksels ar aneigēna mehānisma starpniecību *in vitro* ir bijis genotoksisks CHO-K1 šūnām mikrokodoliņu un hromosomu aberāciju testos, kā arī *in vivo* mikrokodoliņu testos pelēm. Tomēr tas neinducē mutagenitāti Ames testā vai CHO/HGPRT gēnu mutācijas testā. Rezultāti atbilst docetaksela farmakoloģiskajai aktivitātei.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80

Bezūdens etilspirts

Bezūdens citronskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Pēc flakona atvēršanas

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

Pēc pievienošanas infūzijas maisā

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

Ja docetaksela infūzijas šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūzijas maisā un tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25 °C, tas ir stabils 6 stundas. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot 1 stundu ilgu intravenozu infūziju).

Turklāt, pierādīta norādītajā veidā sagatavota šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā ne-PVH maisos līdz 48 stundām, uzglabājot temperatūrā no 2 līdz 8 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml caurspīdīgs, bezkrāsains I klases stikla flakons ar *flurotec* gumijas aizbāzni un oranžu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 9 ml koncentrāta.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūzijas šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tas jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni tiek uzglabāti atdzesētā veidā, ļaujiet nepieciešamajam **DOCETAXEL KABI** kastīšu skaitam 5 minūtes pirms lietošanas pastāvēt temperatūrā līdz 25 °C. Pacientam nepieciešamās devas iegūšanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai. Aseptiski ievelciet nepieciešamo DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu kalibrētā šļircē.

DOCETAXEL KABI 180 mg /9 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

Nepieciešamais DOCETAXEL KABI koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpums jāpievieno vienā injekcijā infūzijas šķīduma pudelei vai maisam, kas satur 250 mililitrus 5% glikozes šķīduma vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma.

Ja nepieciešamā deva pārsniedz 190 mg docetaksela, lietojiet lielāku daudzumu infūzijas nesējšķīduma tā, lai netiktu pārsniegta docetaksela koncentrācija 0,74 mg/ml.

Sajauciet šķīdumu infūziju maisā vai pudelē manuāli, to šūpojot.

Infūzijas maisā esošais šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, ieskaitot 1 stundu ilgu infūzijas laiku pacientam, un jāglabā temperatūrā līdz 25 °C.

Kā visas parenterāli lietojamās zāles, DOCETAXEL KABI infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, un ja šķīdums satur nogulsnes, to jāiznīcina.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Parādoties kristāliem, šķīdumu turpmāk vairs lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 22. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 23. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežumasarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

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

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Viens 1 ml koncentrāta flakons satur 20 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā), bezūdens citronskābe (pH regulēšanai).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 20 mg/1 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Vienreiz lietojams flakons.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

20 mg/1 ml

6. CITA

Citotoksisks

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

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

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Viens 4 ml koncentrāta flakons satur 80 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā), bezūdens citronskābe (pH regulēšanai).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrātsinfūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 80 mg/4 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Vienreiz lietojams flakons.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

80 mg/4 ml

6. CITA

Citotoksisks

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

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

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Viens 6 ml koncentrāta flakons satur 120 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā), bezūdens citronskābe (pH regulēšanai).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 120 mg/6 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Vienreiz lietojams flakons.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

120 mg/6 ml

6. CITA

Citotoksisks

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

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

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Viens 8 ml koncentrāta flakons satur 160 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā), bezūdens citronskābe (pH regulēšanai).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 160 mg/8 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Vienreiz lietojams flakons.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

160 mg/8 ml

6. CITA

Citotoksisks

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs koncentrāta ml satur 20 mg bezūdens docetaksela.

Viens 9 ml koncentrāta flakons satur 180 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā), bezūdens citronskābe (pH regulēšanai).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 180 mg/9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Vienreiz lietojams flakons.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/770/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

180 mg/9 ml

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāšai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāšu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas
3. Kā lietot DOCETAXEL KABI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto

Šo zāļu nosaukums ir DOCETAXEL KABI. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skujiām.

DOCETAXEL KABI pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par taksoīdiem.

Jūsu ārsts ir nozīmējis DOCETAXEL KABI, lai ārstētu krūts dziedzeru vēzi, specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšņu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējoša krūts dziedzeru vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzeru vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā DOCETAXEL KABI var nozīmēt kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas

Nelietojiet DOCETAXEL KABI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) DOCETAXEL KABI sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu darbība ir pietiekama, lai saņemtu DOCETAXEL

KABI. Gadījumā, ja Jums ir novirzes balto asins šūnu (leikocītu) skaitā, Jums var rasties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir sirds slimība.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai samazinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc DOCETAXEL KABI infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa masas palielināšanās) – vienu dienu pirms DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot DOCETAXEL KABI, ziņots par smagām ādas problēmām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstu vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes.
- AGEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs pirms DOCETAXEL KABI lietošanas uzsākšanas.

DOCETAXEL KABI satur alkoholu. Ja Jums ir alkohola atkarība, epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pārrunājiet to ar savu ārstu. Skatiet arī apakšpunktu „DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu)”.

Citas zāles un DOCETAXEL KABI

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Ja lietojat citas zāles, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jādara tāpēc, ka DOCETAXEL KABI vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts, vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

DOCETAXEL KABI NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo DOCETAXEL KABI var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā ar DOCETAXEL KABI.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar DOCETAXEL KABI, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu).

Šīs zāles satur 395 mg alkohola (etilspirta) 1 mililitrā, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums, iespējams, ietekmēs bērnus. Sekas var būt miegainība un izmaiņas uzvedībā. Tas var ietekmēt arī bērnu spēju koncentrēties un piedalīties fiziskās aktivitātēs.

Ja Jums ir epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat atkarīgs no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Lietošanas un ievadīšanas veids

DOCETAXEL KABI Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsieties slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un atbildes reakcijas uz DOCETAXEL KABI, Jūsu ārsts var mainīt zāļu devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīžu rezultātus. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša DOCETAXEL KABI lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita samazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

DOCETAXEL KABI nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja šīs zāles lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alerģiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp DOCETAXEL KABI infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto (kas ir būtiskas cīņā ar infekcijām) asins šūnu, kā arī trombocītu skaits;
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties informējiet ārstu;
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- bezmiegs;
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātas limfātiskās attecēs dēļ;
- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus;
- deguna asiņošana;

- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērota neatgriezeniska matu izkrišana;
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa);
- nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist;
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes;
- menstruāciju cikla izmaiņas vai menstruāciju trūkums;
- plauktu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās;
- augšējo elpceļu infekcija.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze;
- atūdeņošanās;
- reibonis;
- dzirdes traucējumi;
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- sirds mazspēja;
- barības vada iekaisums;
- sausa mute;
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes);
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts);
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana;
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā;
- asins receklis;
- akūta mieloīkoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistiska makulas tūska);
- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehodžkina limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;

- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietns stāvoklis, kuru atklāj izmaiņas asins analīzēs, piemēram, paaugstināts urīnskābes, kālija, fosfora līmenis un pazemināts kalcija līmenis; kā rezultātā rodas tādi simptomi kā krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšāks urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja tā notiek, nekavējoties jāpastāsta par to ārstam;
- miozīts (muskuļu iekaisums – karsts, sarkans un pietūcis –, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izlietojiet flakona saturu nekavējoties pēc tā atvēršanas. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos.

Izlietojiet zāles nekavējoties pēc to pievienošanas infūzijas maisā. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tam nevajadzētu būt ilgākam par 6 stundām temperatūrā līdz 25 °C, ieskaitot vienu stundu infūzijai.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DOCETAXEL KABI satur

- Aktīvā viela ir bezūdens docetaksels. Katrs koncentrāta ml satur 20 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu) un bezūdens citronskābe (pH līmeņa regulēšanai).

DOCETAXEL KABI ārējais izskats un iepakojums

DOCETAXEL KABI koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

6 ml caurspīdīgi, bezkrāsaini I klases stikla flakoni ar *flurotec* gumijas aizbāzni un zaļu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 1 ml koncentrāta.

Katra kastīte satur vienu flakonu ar 1 ml koncentrāta (20 mg docetaksela).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

Ražotājs

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija pēdējoreizi pārskatīta

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA

*Pirms DOCETAXEL KABI infūziju šķīduma pagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu šajā pamācībā
sniegto procedūras aprakstu.*

Ieteikumi drošai lietošanai

DOCETAXEL KABI ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un rīkojoties ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūziju šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

- Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki koncentrāta flakoni. Piemēram, 140 mg docetaksela devai būtu nepieciešami 7 ml docetaksela koncentrāta.
- Izmantojot graduētas šļirces, aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrā no DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml flakoniem docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Tad vienā injekcijā injicē 250 ml tilpuma infūziju šķīduma maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina tā, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.
- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos un infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Pēc tam, kad docetaksela šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūziju maisā, tas ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozai infūzijai). Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.
- Tāpat kā visas parenterāli lietojamās zāles, infūzijas šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Šķīdums, kas satur nogulsnes jāiznīcina.

Iznīcināšana

Visi atšķaidīšanai un infūzijai izmantotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāšai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāšu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas
3. Kā lietot DOCETAXEL KABI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto

Šo zāļu nosaukums ir DOCETAXEL KABI. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

DOCETAXEL KABI pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par taksoīdiem.

Jūsu ārsts ir nozīmējis DOCETAXEL KABI, lai ārstētu krūts dziedzera vēzi, specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējoša krūts dziedzera vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā DOCETAXEL KABI var nozīmēt kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas

Nelietojiet DOCETAXEL KABI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) DOCETAXEL KABI sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu darbība ir pietiekama, lai saņemtu DOCETAXEL

KABI. Gadījumā, ja Jums ir novirzes balto asins šūnu (leikocītu) skaitā, Jums var rasties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jums ir sirds slimība.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai samazinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc DOCETAXEL KABI infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa masas palielināšanās) – vienu dienu pirms DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot DOCETAXEL KABI, ziņots par smagām ādas problēmām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstu vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes.
- AGEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs pirms DOCETAXEL KABI lietošanas uzsākšanas.

DOCETAXEL KABI satur alkoholu. Ja Jums ir alkohola atkarība, epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pārrunājiet to ar savu ārstu. Skatiet arī apakšpunktu „DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu)”.

Citas zāles un DOCETAXEL KABI

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Ja lietojat citas zāles, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jā dara tāpēc, ka DOCETAXEL KABI vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts, vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

DOCETAXEL KABI NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo DOCETAXEL KABI var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā ar DOCETAXEL KABI.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar DOCETAXEL KABI, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu).

Šīs zāles satur 1,58 g alkohola (etilspirta) 4 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums, iespējams, ietekmēs bērnus. Sekas var būt miegainība un izmaiņas uzvedībā. Tas var ietekmēt arī bērnu spēju koncentrēties un piedalīties fiziskās aktivitātēs.

Ja Jums ir epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat atkarīgs no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Lietošanas un ievadīšanas veids

DOCETAXEL KABI Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsieties slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un atbildes reakcijas uz DOCETAXEL KABI, Jūsu ārsts var mainīt zāļu devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīžu rezultātus. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiert savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša DOCETAXEL KABI lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita samazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

DOCETAXEL KABI nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja šīs zāles lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alerģiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp DOCETAXEL KABI infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto (kas ir būtiskas cīņā ar infekcijām) asins šūnu, kā arī trombocītu skaits;
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties informējiet ārstu;
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- bezmiegs;
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātas limfātiskās attecēs dēļ;
- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus;
- deguna asiņošana;

- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērota neatgriezeniska matu izkrišana;
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa);
- nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist;
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes;
- menstruāciju cikla izmaiņas vai menstruāciju trūkums;
- plauktu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās;
- augšējo elpceļu infekcija.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze;
- atūdeņošanās;
- reibonis;
- dzirdes traucējumi;
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- sirds mazspēja;
- barības vada iekaisums;
- sausa mute;
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes);
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts);
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana;
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā;
- asins receklis;
- akūta miololeikoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistiska makulas tūska);
- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehodžkina limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;

- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietns stāvoklis, kuru atklāj izmaiņas asins analīzēs, piemēram, paaugstināts urīnskābes, kālija, fosfora līmenis un pazemināts kalcija līmenis; kā rezultātā rodas tādi simptomi kā krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšāks urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja tā notiek, nekavējoties jāpastāsta par to ārstam;
- miozīts (muskuļu iekaisums – karsts, sarkans un pietūcis -, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izlietojiet flakona saturu nekavējoties pēc tā atvēršanas. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos.

Izlietojiet zāles nekavējoties pēc to pievienošanas infūzijas maisā. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tam nevajadzētu būt ilgākam par 6 stundām temperatūrā līdz 25 °C, ieskaitot vienu stundu infūzijai.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DOCETAXEL KABI satur

- Aktīvā viela ir bezūdens docetaksels. Katrs koncentrāta ml satur 20 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu) un bezūdens citronskābe (pH līmeņa regulēšanai).

DOCETAXEL KABI ārējais izskats un iepakojums

DOCETAXEL KABI koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

6 ml caurspīdīgi, bezkrāsaini I klases stikla flakoni ar *flurotec* gumijas aizbāzni un zilu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 4 ml koncentrāta.

Katra kastīte satur vienu flakonu ar 4 ml koncentrāta (80 mg docetaksela).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

Ražotājs

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija pēdējoreizi pārskatīta

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA

*Pirms DOCETAXEL KABI infūziju šķīduma pagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu šajā pamācībā
sniegto procedūras aprakstu.*

Ieteikumi drošai lietošanai

DOCETAXEL KABI ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un rīkojoties ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūziju šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

- Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki koncentrāta flakoni. Piemēram, 140 mg docetaksela devai būtu nepieciešami 7 ml docetaksela koncentrāta.
- Izmantojot graduētas šļirces, aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrā no DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml flakoniem docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Tad vienā injekcijā injicē 250 ml tilpuma infūziju šķīduma maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina tā, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.
- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos un infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Pēc tam, kad docetaksela šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūziju maisā, tas ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozai infūzijai). Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.
- Tāpat kā visas parenterāli lietojamās zāles, infūzijas šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Šķīdums, kas satur nogulsnes jāiznīcina.

Iznīcināšana

Visi atšķaidīšanai un infūzijai izmantotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

DOCETAXEL KABI 120 mg/ 6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas
3. Kā lietot DOCETAXEL KABI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto

Šo zāļu nosaukums ir DOCETAXEL KABI. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

DOCETAXEL KABI pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par taksoīdiem.

Jūsu ārsts ir nozīmējis DOCETAXEL KABI, lai ārstētu krūts dziedzeru vēzi, specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšņu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējoša krūts dziedzeru vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzeru vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā DOCETAXEL KABI var nozīmēt kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas

Nelietojiet DOCETAXEL KABI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) DOCETAXEL KABI sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu darbība ir pietiekama, lai saņemtu DOCETAXEL

KABI. Gadījumā, ja Jums ir novirzes balto asins šūnu (leikocītu) skaitā, Jums var rasties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsei, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsei, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsei, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsei, ja Jums ir sirds slimība.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsei. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai samazinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc DOCETAXEL KABI infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa masas palielināšanās) – vienu dienu pirms DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot DOCETAXEL KABI, ziņots par smagām ādas problēmām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstu vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes.
- AGEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsei, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs pirms DOCETAXEL KABI lietošanas uzsākšanas.

DOCETAXEL KABI satur alkoholu. Ja Jums ir alkohola atkarība, epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pārrunājiet to ar savu ārstu. Skatiet arī apakšpunktu „DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu)”.

Citas zāles un DOCETAXEL KABI

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Ja lietojat citas zāles, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jā dara tāpēc, ka DOCETAXEL KABI vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts, vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

DOCETAXEL KABI NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo DOCETAXEL KABI var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā ar DOCETAXEL KABI.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar DOCETAXEL KABI, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu).

Šīs zāles satur 2,37 g alkohola (etilspirta) 6 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums, iespējams, ietekmēs bērnus. Sekas var būt miegainība un izmaiņas uzvedībā. Tas var ietekmēt arī bērnu spēju koncentrēties un piedalīties fiziskās aktivitātēs.

Ja Jums ir epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat atkarīgs no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Lietošanas un ievadīšanas veids

DOCETAXEL KABI Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsieties slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un atbildes reakcijas uz DOCETAXEL KABI, Jūsu ārsts var mainīt zāļu devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīžu rezultātus. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša DOCETAXEL KABI lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita samazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

DOCETAXEL KABI nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja šīs zāles lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alerģiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp DOCETAXEL KABI infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto (kas ir būtiskas cīņā ar infekcijām) asins šūnu, kā arī trombocītu skaits;
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties informējiet ārstu;
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- bezmiegs;
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātas limfātiskās attecēs dēļ;
- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus;
- deguna asiņošana;

- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērota neatgriezeniska matu izkrišana;
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa);
- nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist;
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes;
- menstruāciju cikla izmaiņas vai menstruāciju trūkums;
- plauktu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās;
- augšējo elpceļu infekcija.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze;
- atūdeņošanās;
- reibonis;
- dzirdes traucējumi;
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- sirds mazspēja;
- barības vada iekaisums;
- sausa mute;
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes);
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts);
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana;
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā;
- asins receklis;
- akūta mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistiska makulas tūska);
- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehodžkina limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;

- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietns stāvoklis, kuru atklāj izmaiņas asins analīzēs, piemēram, paaugstināts urīnskābes, kālija, fosfora līmenis un pazemināts kalcija līmenis; kā rezultātā rodas tādi simptomi kā krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšāks urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja tā notiek, nekavējoties jāpastāsta par to ārstam;
- miozīts (muskuļu iekaisums – karsts, sarkans un pietūcis -, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izlietojiet flakona saturu nekavējoties pēc tā atvēršanas. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos.

Izlietojiet zāles nekavējoties pēc to pievienošanas infūzijas maisā. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tam nevajadzētu būt ilgākam par 6 stundām temperatūrā līdz 25 °C, ieskaitot vienu stundu infūzijai.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DOCETAXEL KABI satur

- Aktīvā viela ir bezūdens docetaksels. Katrs koncentrāta ml satur 20 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu) un bezūdens citronskābe (pH līmeņa regulēšanai).

DOCETAXEL KABI ārējais izskats un iepakojums

DOCETAXEL KABI koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

6 ml caurspīdīgi, bezkrāsaini I klases stikla flakoni ar *flurotec* gumijas aizbāzni un sarkanu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 6 ml koncentrāta.

Katra kastīte satur vienu flakonu ar 6 ml koncentrāta (120 mg docetaksela).
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

Ražotājs

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija pēdējoreizi pārskatīta

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA

*Pirms DOCETAXEL KABI infūziju šķīduma pagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu šajā pamācībā
sniegto procedūras aprakstu.*

Ieteikumi drošai lietošanai

DOCETAXEL KABI ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un rīkojoties ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūziju šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

- Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki koncentrāta flakoni. Piemēram, 140 mg docetaksela devai būtu nepieciešami 7 ml docetaksela koncentrāta.
- Izmantojot graduētas šļirces, aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrā no DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml flakoniem docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Tad vienā injekcijā injicē 250 ml tilpuma infūziju šķīduma maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina tā, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.
- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos un infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Pēc tam, kad docetaksela šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūziju maisā, tas ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozai infūzijai). Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.
- Tāpat kā visas parenterāli lietojamās zāles, infūzijas šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Šķīdums, kas satur nogulsnes jāiznīcina.

Iznīcināšana

Visi atšķaidīšanai un infūzijai izmantotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas
3. Kā lietot DOCETAXEL KABI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto

Šo zāļu nosaukums ir DOCETAXEL KABI. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

DOCETAXEL KABI pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par taksoīdiem.

Jūsu ārsts ir nozīmējis DOCETAXEL KABI, lai ārstētu krūts dziedzeru vēzi, specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšņu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējoša krūts dziedzeru vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzeru vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā DOCETAXEL KABI var nozīmēt kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas

Nelietojiet DOCETAXEL KABI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) DOCETAXEL KABI sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu darbība ir pietiekama, lai saņemtu DOCETAXEL

KABI. Gadījumā, ja Jums ir novirzes balto asins šūnu (leikocītu) skaitā, Jums var rasties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jums ir sirds slimība.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai samazinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc DOCETAXEL KABI infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa masas palielināšanās) – vienu dienu pirms DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot DOCETAXEL KABI, ziņots par smagām ādas problēmām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstu vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes.
- AGEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmātai, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs pirms DOCETAXEL KABI lietošanas uzsākšanas.

DOCETAXEL KABI satur alkoholu. Ja Jums ir alkohola atkarība, epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pārrunājiet to ar savu ārstu. Skatiet arī apakšpunktu „DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu)”.

Citas zāles un DOCETAXEL KABI

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Ja lietojat citas zāles, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jā dara tāpēc, ka DOCETAXEL KABI vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts, vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās

iespējamība. Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējamās citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

DOCETAXEL KABI NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo DOCETAXEL KABI var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā ar DOCETAXEL KABI.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar DOCETAXEL KABI, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu).

Šīs zāles satur 3,16 g alkohola (etilspirta) 8 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums, iespējams, ietekmēs bērnus. Sekas var būt miegainība un izmaiņas uzvedībā. Tas var ietekmēt arī bērnu spēju koncentrēties un piedalīties fiziskās aktivitātēs.

Ja Jums ir epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat atkarīgs no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Lietošanas un ievadīšanas veids

DOCETAXEL KABI Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsieties slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

Ievadišanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un atbildes reakcijas uz DOCETAXEL KABI, Jūsu ārsts var mainīt zāļu devu un ievadišanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīžu rezultātus. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša DOCETAXEL KABI lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita samazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

DOCETAXEL KABI nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja šīs zāles lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alerģiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp DOCETAXEL KABI infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto (kas ir būtiskas cīņā ar infekcijām) asins šūnu, kā arī trombocītu skaits;
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties informējiet ārstu;
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- bezmiegs;
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātas limfātiskās attecēs dēļ;

- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus;
- deguna asiņošana;
- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērota neatgriezeniska matu izkrišana;
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa);
- nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist;
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes;
- menstruāciju cikla izmaiņas vai menstruāciju trūkums;
- plaukstu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās;
- augšējo elpceļu infekcija.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze;
- atūdeņošanās;
- reibonis;
- dzirdes traucējumi;
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- sirds mazspēja;
- barības vada iekaisums;
- sausa mute;
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes);
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts);
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana;
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā;
- asins receklis;
- akūta miololeikoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistiska makulas tūska);
- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;

- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehodžkina limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;
- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietns stāvoklis, kuru atklāj izmaiņas asins analīzēs, piemēram, paaugstināts urīnskābes, kālija, fosfora līmenis un pazemināts kalcija līmenis; kā rezultātā rodas tādi simptomi kā krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšāks urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja tā notiek, nekavējoties jāpastāsta par to ārstam;
- miozīts (muskuļu iekaisums – karsts, sarkans un pietūcis -, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izlietojiet flakona saturu nekavējoties pēc tā atvēršanas. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos.

Izlietojiet zāles nekavējoties pēc to pievienošanas infūzijas maisā. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tam nevajadzētu būt ilgākam par 6 stundām temperatūrā līdz 25 °C, ieskaitot vienu stundu infūzijai.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DOCETAXEL KABI satur

- Aktīvā viela ir bezūdens docetaksels. Katrs koncentrāta ml satur 20 mg docetaksela.

- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu) un bezūdens citronskābe (pH līmeņa regulēšanai).

DOCETAXEL KABI ārējais izskats un iepakojums

DOCETAXEL KABI koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

10 ml caurspīdīgi, bezkrāsaini I klases stikla flakoni ar *flurotec* gumijas aizbāzni un dzeltenu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 8 ml koncentrāta.

Katra kastīte satur vienu flakonu ar 8 ml koncentrāta (160 mg docetaksela).
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

Ražotājs

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija pēdējoreizi pārskatīta

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA

*Pirms DOCETAXEL KABI infūziju šķīduma pagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu šajā pamācībā
sniegto procedūras aprakstu.*

Ieteikumi drošai lietošanai

DOCETAXEL KABI ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un rīkojoties ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūziju šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

- Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki koncentrāta flakoni. Piemēram, 140 mg docetaksela devai būtu nepieciešami 7 ml docetaksela koncentrāta.
- Izmantojot graduētas šļirces, aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrā no DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml flakoniem docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Tad vienā injekcijā injicē 250 ml tilpuma infūziju šķīduma maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina tā, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.
- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos un infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Pēc tam, kad docetaksela šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūziju maisā, tas ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozai infūzijai). Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.
- Tāpat kā visas parenterāli lietojamās zāles, infūzijas šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Šķīdums, kas satur nogulsnes jāiznīcina.

Iznīcināšana

Visi atšķaidīšanai un infūzijai izmantotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas
3. Kā lietot DOCETAXEL KABI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DOCETAXEL KABI un kādam nolūkam tās lieto

Šo zāļu nosaukums ir DOCETAXEL KABI. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

DOCETAXEL KABI pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par taksoīdiem.

Jūsu ārsts ir nozīmējis DOCETAXEL KABI, lai ārstētu krūts dziedzeru vēzi, specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšņu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējoša krūts dziedzeru vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzeru vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā, DOCETAXEL KABI var nozīmēt kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai DOCETAXEL KABI var nozīmēt gan vienu pašu, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai DOCETAXEL KABI nozīmē kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

2. Kas Jums jāzina pirms DOCETAXEL KABI lietošanas

Nelietojiet DOCETAXEL KABI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) DOCETAXEL KABI sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu darbība ir pietiekama, lai saņemtu DOCETAXEL

KABI. Gadījumā, ja Jums ir novirzes balto asins šūnu (leikocītu) skaitā, Jums var rasties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir sirds slimība.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai samazinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc DOCETAXEL KABI infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa masas palielināšanās) – vienu dienu pirms DOCETAXEL KABI ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot DOCETAXEL KABI, ziņots par smagām ādas problēmām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstu vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes.
- AGEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs pirms DOCETAXEL KABI lietošanas uzsākšanas.

DOCETAXEL KABI satur alkoholu. Ja Jums ir alkohola atkarība, epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pārrunājiet to ar savu ārstu. Skatiet arī apakšpunktu „DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu)”.

Citas zāles un DOCETAXEL KABI

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Ja lietojat citas zāles, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jā dara tāpēc, ka DOCETAXEL KABI vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts, vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

DOCETAXEL KABI NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo DOCETAXEL KABI var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā ar DOCETAXEL KABI.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar DOCETAXEL KABI, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

DOCETAXEL KABI satur etilspirtu (alkoholu).

Šīs zāles satur 3,55 g alkohola (etilspirta) 9 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,5 % m/t. Daudzums 9 ml devā ir līdzvērtīgs 88,9 ml alus vai 35,6 ml vīna.

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzums, iespējams, ietekmēs bērnus. Sekas var būt miegainība un izmaiņas uzvedībā. Tas var ietekmēt arī bērnu spēju koncentrēties un piedalīties fiziskās aktivitātēs.

Ja Jums ir epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat atkarīgs no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot DOCETAXEL KABI

DOCETAXEL KABI Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva

Deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m²) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Lietošanas un ievadīšanas veids

DOCETAXEL KABI Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsieties slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem vienu reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un atbildes reakcijas uz DOCETAXEL KABI, Jūsu ārsts var mainīt zāļu devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīžu rezultātus. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiert savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šīs nevēlamās blakusparādības un paskaidros terapijas iespējamo risku un ieguvumu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša DOCETAXEL KABI lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita samazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

DOCETAXEL KABI nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja šīs zāles lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alerģiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp DOCETAXEL KABI infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto (kas ir būtiskas cīņā ar infekcijām) asins šūnu, kā arī trombocītu skaits;
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties informējiet ārstu;
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš;
- ēstgribas zudums (anoreksija);
- bezmiegs;
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana;
- tūska pavājinātas limfātiskās attecēs dēļ;
- aizdusa;
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus;
- deguna asiņošana;

- čūlas mutes dobumā;
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- gremošanas traucējumi;
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērota neatgriezeniska matu izkrišana;
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa);
- nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist;
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes;
- menstruāciju cikla izmaiņas vai menstruāciju trūkums;
- plauktu, pēdu, kāju tūska;
- nogurums vai gripai līdzīgi simptomi;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās;
- augšējo elpceļu infekcija.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze;
- atūdeņošanās;
- reibonis;
- dzirdes traucējumi;
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība;
- sirds mazspēja;
- barības vada iekaisums;
- sausa mute;
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- asiņošana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes);
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts);
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana;
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā;
- asins receklis;
- akūta mieloīkoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistiska makulas tūska);
- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehodžkina limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;

- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietns stāvoklis, kuru atklāj izmaiņas asins analīzēs, piemēram, paaugstināts urīnskābes, kālija, fosfora līmenis un pazemināts kalcija līmenis; kā rezultātā rodas tādi simptomi kā krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšāks urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja tā notiek, nekavējoties jāpastāsta par to ārstam;
- miozīts (muskuļu iekaisums – karsts, sarkans un pietūcis -, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DOCETAXEL KABI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izlietojiet flakona saturu nekavējoties pēc tā atvēršanas. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos.

Izlietojiet zāles nekavējoties pēc to pievienošanas infūzijas maisā. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tam nevajadzētu būt ilgākam par 6 stundām temperatūrā līdz 25 °C, ieskaitot vienu stundu infūzijai.

Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DOCETAXEL KABI satur

- Aktīvā viela ir bezūdens docetaksels. Katrs koncentrāta ml satur 20 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu) un bezūdens citronskābe (pH līmeņa regulēšanai).

DOCETAXEL KABI ārējais izskats un iepakojums

DOCETAXEL KABI koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltenas krāsas šķīdums.

10 ml caurspīdīgi, bezkrāsaini I klases stikla flakoni ar *flurotec* gumijas aizbāzni un oranžu noņemamu alumīnija vāciņu. Flakonā ir 9 ml koncentrāta

Katra kastīte satur vienu flakonu ar 9 ml koncentrāta (180 mg docetaksela).
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

Ražotājs

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija pēdējoreizi pārskatīta

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA

*Pirms DOCETAXEL KABI infūziju šķīduma pagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu šajā pamācībā
sniegto procedūras aprakstu.*

Ieteikumi drošai lietošanai

DOCETAXEL KABI ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un rīkojoties ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja DOCETAXEL KABI koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja DOCETAXEL KABI nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Infūziju šķīduma pagatavošana

NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles, kas sastāv no 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs), kopā ar šīm zālēm (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur tikai 1 flakonu).

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NAV iepriekš jāatšķaida ar šķīdinātāju, tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.

- Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki koncentrāta flakoni. Piemēram, 140 mg docetaksela devai būtu nepieciešami 7 ml docetaksela koncentrāta.
- Izmantojot graduētas šļirces, aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrā no DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml flakoniem docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.

- Tad vienā injekcijā injicē 250 ml tilpuma infūziju šķīduma maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina tā, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.
- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavošanai/atšķaidīšanai jānotiek kontrolētos aseptiskos apstākļos un infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Pēc tam, kad docetaksela šķīdums ieteiktajā veidā pievienots infūziju maisā, tas ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu intravenozai infūzijai). Docetaksela infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tādēļ tas ar laiku var kristalizēties. Ja parādās kristāli, šķīdumu turpmāk lietot nedrīkst un tas jāiznīcina.
- Tāpat kā visas parenterāli lietojamās zāles, infūzijas šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Šķīdums, kas satur nogulsnes jāiznīcina.

Iznīcināšana

Visi atšķaidīšanai un infūzijai izmantotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.