

Zāles vairs nav reģistrētas

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāta flakons satur 20 mg docetaksela. Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katrā koncentrāta flakonā ir 25,1% (masas %) bezūdens etilspirta (181 mg bezūdens etilspirta).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.  
Koncentrāts ir dzidrs, viskozs, dzeltens vai brūni dzeltenīgs šķīdums.  
Šķīdinātājs ir bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Krūts dziedzera vēzis

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

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

No pacientēm ar operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos adjuvanto terapiju drīkst saņemt tās pacientes, kurām ir piemērota ķīmijterapijas lietošana saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem kritērijiem par primāro terapiju agrīna krūts vēža ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

Docetaxel Teva kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastātisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības dēļ.

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

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

#### Priekšdziedzera vēzis

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

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

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Docetaksela ievadīšanu izdara tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai kvalificēta ārsta ar pieredzi pretaudzēju ķīmijterapijā, uzraudzībā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

#### Devas

Krūts dziedera, nesīkšūnu plaušu, kuņģa un galvas un kakla vēža ārstēšanai, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīda lietošanu, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža premedikācijas režīms perorālai deksametazona lietošanai ir 8 mg 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas, vienlaicīgi lietojot prednizonu vai prednizolonu (skatīt 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 hematoloģiskas toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

### Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar metastāzēm limfmezglos vai bez tām adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas korekcija terapijas laikā").

Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi monoterapijā docetaksela ieteicamā deva ir 100 mg/m<sup>2</sup>. Pirmās izvēles terapijā docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) ievada kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m<sup>2</sup>).

Lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām; trastuzumabu ievada reizi nedēļā. Pivotalā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1 250 mg/m<sup>2</sup> ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs atpūtas periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

Ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kam ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi, ir ieteicams devu režīms, kad pēc 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela ievadīšanas tūlīt ievada 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 30 līdz 60 minūšu laikā. Terapijai pēc neveiksmīgas iepriekšējās ārstēšanas ar platīna grupas preparātiem ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapijas veidā.

### Priekšdziedzera vēzis

#### *Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis*

Rekomendējamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 1-3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m<sup>2</sup> 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 atbilstoša hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G-KSF (skatīt arī "Devas korekcija terapijas laikā").

### Galvas un kakla vēzis

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

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

Sākotnējai neoperējamas progresējošas galvas un kakla plakanšūnu karcinomas (SCCHN) ārstēšanai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5-fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m<sup>2</sup> dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.

- Sākotnēja ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)  
Pacientu ar lokāli progresējošu (tehniski nerezecējamu, ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un ar orgāna saglabāšanas mērķi) galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) sākotnējai ārstēšanai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam lietojot cisplatīnu 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dienā. Šo shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem ķīmijterapija un staru terapija.

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

### Devas korekcija terapijas laikā

#### Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo skaits ir 1500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk.

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo skaitu mazāku par 500 šūnas/mm<sup>3</sup> ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā, docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m<sup>2</sup> līdz 75 mg/m<sup>2</sup> un/vai no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja, lietojot 60 mg/m<sup>2</sup> devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

#### Krūts dziedzera vēža adjuvanta terapija

Jāapsver primārā G-KSF profilakse pacientēm, kuras saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC) adjuvantai krūts dziedzera vēža terapijai. Pacientēm, kurām rodas febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva visos turpmākajos ciklos jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup> (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8). Pacientēm, kam rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kas terapijas sākumā saņēmuši 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kam iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnas/mm<sup>3</sup>, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju, kā arī pacientiem ar smagām nehematoloģiskām toksicitātes izpausmēm nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m<sup>2</sup>. Cisplatīna devas korekcijas iespējas skatīt atbilstošā zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāmazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāmazina no 60 līdz 45 mg/m<sup>2</sup>. 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāmazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup> un trombocītu skaits līdz >100 000 šūnām/mm<sup>3</sup>. Jā šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt apakšpunktu 4.4). Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kas tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šādas:

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

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

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

#### Īpašas pacientu grupas

##### Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

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

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

### Pediātriskā populācija

Docetaxel Teva drošums un efektivitāte, lietojot nazofaringeālās karcinomas ārstēšanā bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Docetaxel Teva lietošana pediātriskajā populācijā tādām indikācijām kā krūts dziedzera vēzis, nesīkšūnu plaušu vēzis, prostatas vēzis, kuņģa vēzis un galvas un kakla vēzis, izņemot mazāk diferencētu II un III tipa nazofaringeālo karcinomu, nav būtiska.

### Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu rezultātiem atšķirīgām pacientu grupām, preparāta lietošanai gados vecākiem pacientiem īpašu norādījumu nav. Izmantojot kombināciju ar kapecitabīnu, pacientiem vecumā no 60 gadiem, kapecitabīna sākotnējo devu ieteicams samazināt līdz 75% no parastās (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.

Docetakselu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1 500 šūnas/mm<sup>3</sup>.

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

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

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

### Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Vissmagākā neitropēnijas pakāpe iestājas vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kas iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tā var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kas saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilnā asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo skaits atkal ir 1 500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pacientiem, kas tika ārstēti ar docetaksela kombināciju ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (TCF), febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija attīstījās retāk, ja pacienti profilaktiski saņēma G-KSF. Ar TCF ārstētiem pacientiem komplikētas neitropēnijas (febrila neitropēnija, ilgstoša

neitropēnija un neitropēniska infekcija) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G-KSF. Pacienti, kas saņem TCF, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

Pacientēm, kuras tika ārstētas ar docetaksela kombināciju ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC), febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija radās retāk, ja pacientes profilaktiski saņēma G-KSF. Pacientēm, kuras saņēma TAC adjuvantai krūts dziedzera vēža terapijai, komplikētas neitropēnijas (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija un neitropēniska infekcija) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G-KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

#### 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, kā piesārtums vai lokalizētas ādas reakcijas, pārtraukt terapiju nav nepieciešams. Tomēr, ja reakcijas ir smagas, kā smaga hipotensija, bronhospazmas vai plaši izsitumi/apsārtums, docetaksela terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kam attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst. 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. Aprakstīti arī smagi simptomi, piemēram, 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.

#### Šķidrums aizture

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

#### Elpošanas traucējumi

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



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

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav pieejami dati par docetaksela lietošanu pacientiem ar izteikti traucētu nieru darbību.

#### Nervu sistēma

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

#### Toksiska ietekme uz sirdi

Sirds mazspēja novērota pacientiem, kas saņem docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, īpaši pēc antraciklīnu (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošas ķīmijterapijas. Tā var būt vidēji smaga vai smaga un ir saistīta ar nāves gadījumiem (skatīt 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, kam 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 cistoīda makulāra tūska (CMT). Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilnīga oftalmoloģiska pārbaude. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar docetakselu jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### 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

Lietojot docetakselu, pēc pirmā vai otrā terapijas cikla ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, pacienti ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, masīvu audzēju, strauju progresēšanu) rūpīgi jānovēro. Pirms sākt ārstēšanu, ieteicams koriģēt dehidratāciju un mazināt augstu urīnskābes līmeni.

### Citi norādījumi

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

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

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzera vēža adjuvantai terapijai

### Komplicēta neitropēnija

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

### Pacientes ar 4+ limfmezgliem

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

### Gados vecāki pacienti

#### 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 65 gadus veci vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo nagu bojājumu gadījumu sastopamība 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā 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,  $\geq 65$  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 pacienta III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu, 74 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 4 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Smagu nevēlamu blakusparādību rašanās biežums bija lielāks gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija, rašanās biežums (visām smaguma pakāpēm) bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

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

### Palīgvielas

#### Etilspirts

Šīs zāles satur 181 mg alkohola (bezūdens etilspirta) katrā flakonā (25,1% (w/w)).

Šo zāļu deva 100 mg/m<sup>2</sup> lietota pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg izraisīs 23 mg/kg etilspirta iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs pieaugumu par aptuveni 4 mg/100 ml.

Salīdzinājumam, pieaugušajam, kurš izdzer glāzi vīna vai 500 ml alus, alkohola koncentrācija asinīs būs apmēram 50 mg/100 ml.

Tā kā šīs zāles parasti tiek lietotas lēni 1 stundas laikā, alkohola izraisītā ietekme var būt samazināta.

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.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Tas jāņem vērā attiecībā uz grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, un bērniem.

Jāņem vērā iespējamā ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums var izraisīt citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

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

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

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

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

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

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

### Grūtniecība

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

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

### Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofila viela, 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

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

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums un šo zāļu izraisītas blakusparādības var ietekmēt pacientu spēju 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, kas saņēma attiecīgi 100 mg/m<sup>2</sup> un 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kas ārstēti ar docetakselu un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX 327), kas 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), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).

- 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. Parādību biežums ir definēts sekojoši: 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; dienu skaita līdz smagākai neitropēnijai mediāna bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par  $500$  šūnas/ $\text{mm}^3$ ) ilguma mediāna bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapietiskiem līdzekļiem.

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

Lietošanai kombinācijā ar kapecitabīnu norādītas biežāk novērotās ar ārstēšanu saistītās blakusparādības (5% vai vairāk), par kurām ziņots 3. fāzes pētījumā krūts dziedzeru vēža slimniecēm, kam bijusi neveiksmīga ārstēšana ar antraciklīnu (skatīt 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 pietūkums, izsitumi ar niezi vai bez tās, spiedoša sajūta krūšu kurvī, sāpes mugurā, elpas trūkums, drudzis vai drebuļi. Smagas reakcijas noritēja ar hipotensiju un/vai bronhu spazmām vai vispārējiem izsitumiem/apsārtumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nervu sistēmas traucējumi

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

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas pārejošas ādas reakcijas, parasti tās bijušas vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas raksturojamas ar izsitumiem, tostarp lokalizētiem izsitumiem, galvenokārt uz pēdām un plaukstām (tostarp smags plaukstu un pēdu sindroms), bet arī uz rokām, sejas un krūtīm. Izsitumi bieži saistīti ar niezi. Izsitumi parasti radās nedēļu pēc docetaksela infūzijas. Retāk

aprstīti arī smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagas nagu slimības ir raksturīgas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt - ar sāpēm un oniholīzi.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

Šķidrums aizture ietver šādus gadījumus: perifērā tūska un retāk izsvīdums pleirā, izsvīdums perikardā, ascīts un ķermeņa masas palielināšanās. Perifērā tūska parasti sākas apakšējās ekstremitātēs un var kļūt vispārēja ar ķermeņa masas palielināšanos par 3 kg vai vairāk.

Šķidrums aiztures gadījumu biežums un smaguma pakāpe kumulē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); anēmija (G3/4: 8,9%); febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3: 4,1%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 4%); garšas sajūtas izmaiņas (smagas: 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; hipertensija; hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); caureja (G3/4: 4%); slikta dūša (G3/4: 4%); vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags 0,2%); sāpes vēderā (smagas 1%); kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga: 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); nagu bojājumi (smagi: 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%); astēnija (smaga: 11,2%); sāpes	Reakcija infūzijas vietā; nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (<5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (<4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (<3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (<2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

Dati par parādību atgriezeniskumu pieejami par 35,3% pacientu, kam neirotoksiskas dabas simptomi

attīstījās pēc terapijas ar docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijas veidā. Parādības spontāni izzuda 3 mēnešu laikā.

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Kumulatīvās devas mediāna līdz terapijas beigām pārsniedza 1 000 mg/m<sup>2</sup> un laika līdz šķidrums aiztures izzušanai mediāna bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja



un smaga šķidruma aizture pacientiem (kumulatīvās devas mediāna: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kas nav saņēmuši premedikāciju (kumulatīvās devas mediāna: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); anēmija (G3/4: 10,8%); trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); stomatīts (G3/4: 1,7%); vemšana (G3/4: 0,8%); caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
Adas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; ādas reakcijas (G3/4:	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 docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); stomatīts (G3/4: 7,8%); caureja (G3/4: 6,2%); vemšana (G3/4: 5%); aizcietējums		
Adas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (smagi: 0,4%); ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); šķidrums 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 docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); anēmija (G3/4: 6,9%); trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); vemšana (G3/4: 7,6%); caureja (G3/4: 6,4%); stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
Adas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (smagi: 0,7%); ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas 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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
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	Alopecija, eritēma, izsitumi, nagu bojājumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, sāpes mugurā	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, perifēra tūska, paaugstināta temperatūra, nogurums, gļotādas iekaisums, sāpes, gripai līdzīga saslimšana, sāpes krūtīs, drebuļi	Letarģija
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> 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, kas saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija pret

22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot pa 100 mg/m<sup>2</sup>, izraisa neitropēniju 97% pacientu, 76% pacientu 4. pakāpes neitropēniju, vērtējot pēc asins analīzes maksimālo izmaiņu brīdī. Pacientiem, kas tika ārstēti ar Herceptin un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neitropēnijas/neitropēniskas sepse sastopamība (23% pret 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
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%); vēmšana (G3/4: 4%); aizcietējums (G3/4: 1%); sāpes vēderā (G3/4: 2%); dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; sausā mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); alopēcija (G3/4: 6%); nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; eritematozi izsitumi (G3/4: < 1%); nagu krāsas izmaiņas; oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); 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: 5%)	Letarģija; sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu metastātiska pret kastrāciju rezidenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
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 neitropātija (G3/4: 1,2%); garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neitropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); aizdusa (G3/4: 0,6%); klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); caureja (G3/4: 1,2%); stomatīts/faringīts (G3/4: 0,9%); vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopecija; 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 docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT (STAMPEDE pētījums) augsta riska lokāli progresējoša vai metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
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%) <sup>a</sup> ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas 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%) <sup>a</sup> ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3-4: 2%); Gripai līdzīgi simptomi (G3: 0%); Astēnija (G3: 0%); Šķidrums aizture	Drudzis (G3: 1%); Mutes kandidoze; Hipokalcēmija (G3: 0%); Hipofosfatēmija (G3-4: 1%); Hipokaliēmija (G3: 0%);

<sup>a</sup> No GETUG AFU15 pētījuma

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805) krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 2,4%); neitropēniska infekcija. (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); neitropēnija (G3/4: 59,2%); trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); febrila neitropēnija (G3/4: NP)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Sinkope (G3/4: 0%); neirotoksicitāte (G3/4:0%) miegainība (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiska tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un 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)		



<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); drudzis (G3/4: NP); perifēra tūska (G3/4: 0,2%);		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%) Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805) krūts vēža ārstēšanai

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

TAX316 pētījumā perifēra sensora neiropātija terapijas periodā 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*

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

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. 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*

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka 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) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā. GEICAM 9805 pētījumā novēroja, ka alopēcija, kas sākās terapijas perioda 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 perioda 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 tūskas nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%).

Limfātiska 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*

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 3 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas perioda laikā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm (0,3%) un vienai no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija 1 no 532 pacientiem (0,2%) TAC grupā. FAC grupā netika saņemti ziņojumi par šādiem gadījumiem. Mielodisplastiskais sindroms netika diagnosticēts nevienam pacientam nevienā no ārstēšanas grupām.

*Ar neitropēņu saistītas komplikācijas*

Tālāk redzamajā tabulā parādīts, ka pacientiem, kuri saņēma primāro G-KSF profilaksi pēc tam, kad tā bija noteikta kā obligāta GEICAM pētījuma TAC grupā, bija samazināts 4. pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas biežums.

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

	Bez primāras G-KSF profilakses (n = 111) n (%)	Ar primāru G-KSF profilaksi (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 docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); neitropēnija (G4: 83,2%); trombocitopēnija (G4: 8,8%); febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); slikta dūša (G3/4: 16%); stomatīts (G3/4: 23,7%); vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)

Adas 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 docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu galvas un kakla vēža gadījumā

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (03/4:76,3%); anēmija (03/4:9,2%); trombocitopēnija (03/4:5,2%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; konjunktivīts	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4: 1,7%)	Aritmija (G3/4:0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 0,6%); stomatīts (G3/4: 4,0%); caureja (G3/4: 2,9%); vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; ezofagīts/ rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); sāpes vēderā; dispepsija; kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Adas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; sausa āda; ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); pireksija (G3/4: 0,6%); šķidruma aizture; tūska		
Izmeklējumi		Palielināta ķermeņa masa	

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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%); stomafīts (G3/4: 20,7%); vemšana (G3/4: 8,4%); caureja (G3/4: 6,8%); ezofagīts/rīšanas traucējumi /sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); aizcietējums (G3/4: 0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%); sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%); kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); niezoši izsitumi	Sausa āda; ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); pireksija (G3/4: 3,6%); šķidrums 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 (DDC), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

#### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Ziņots par dažiem anafilaktiskā 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 preparāta infūzijas laikā.

#### *Acu bojājumi*

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

#### *Ausu un labirinta bojājumi*

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

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

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 respiratora 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 nosprostojums.

#### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiformae*, 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. Ziņots par neatgriezeniskas alopecijas (biežums nav zināms) gadījumiem.

#### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

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

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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). Šķidrums 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 sistēmas traucējumi*

Pēc docetaksela lietošanas 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 dzīvības funkcijas. Pārdozēšanas gadījumā var sagaidīt nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos. Primārās gaidāmās pārdozēšanas izraisītās komplikācijas varētu izpausties kā kaulu smadzeņu darbības nomākums, perifēras neirotoksicitātes izpausmes un gļotādu iekaisums. Konstatējot pārdozēšanu, pacientam iespējami drīz jāsaņem G-KSF terapija. Atbilstoši nepieciešamībai var veikt citus piemērotus simptomātiskus pasākumus.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

#### Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība



Klonogēnās analizēs 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 dziedzera vēzis

*Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija*

#### Pacientes ar operējamu krūts dziedzera vēzi ar metastāzēm limfmezglos (TAX316)

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzera vēzi un KPS >80% vai vairāk 18-70 gadu vecumā. Pēc stratifikācijas atbilstoši pozitīvo limfmezglu skaitam (1 - 3,4+), 1491 pacienti randomizēja docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup> lietošanai 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšanas (TAC grupa) vai 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna ievadīšanai, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšana (FAC grupa). Abas shēmas lietoja ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgas infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G-KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kam radās komplikēta neitropēnija (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai infekcija). TAC grupas pacientes saņēma antibakteriālu terapiju profilaksei, lietojot 500 mg ciprofloksacīna iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu preparātu. Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar pozitīviem estrogēnu un/vai progesterona receptoriem saņēma 20 mg tamoksifēna dienā līdz 5 gadiem ilgi. Adjuvantu staru terapiju parakstīja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacientu, kas saņēma TAC, un 72% pacientu, 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 pacientu skaita. Otrā starpanalīze tika veikta pēc kopumā 400 gadījumiem, kad novērota dzīvildze bez slimības progresēšanas. Līdz ar to novērošanas ilguma mediāna bija 55 mēneši. Galīgā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija sasniegušas savu 10. gada novērošanas vizīti (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas saistīts notikums vai ja viņu novērošana agrāk nebija pārtraukta). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS), bet sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze.

Galīgā analīze tika veikta ar faktisko novērošanas perioda mediānu 96 mēneši. Tika pierādīts, ka salīdzinājumā 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 progresēšanas 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:

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības			Kopējā dzīvildze		
		Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
<b>Pozitīvo limfmezglu skaits</b>							
Kopā	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70 - 1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

Pacientes ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām ir piemērota ķīmijterapijas lietošana (GEICAM 9805)

Dati no atklāta tipa vairākkentru pētījuma atbalsta docetaksela lietošanu adjuvantā terapijā pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām ir piemērota ķīmijterapijas lietošana. 1060 pacientes tika nejaušinātas, lai saņemtu vai nu docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup>, ko lietoja 1 stundu pēc doksorubicīna 50 mg/m<sup>2</sup> un ciklofosfamīda 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientes TAC grupā), vai doksorubicīnu 50 mg/m<sup>2</sup>, pēc kura lietoja fluoruracilu 500 mg/m<sup>2</sup> un ciklofosfamīdu 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientē FAC grupā) kā adjuvanto terapiju pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām bija augsts recidīva risks atbilstoši 1998. gada St. Gallen kritērijiem (audzēja izmērs >2 cm un/vai negatīvs ER un PR, un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. līdz 3. pakāpe), un/vai vecums <35 gadi). Abas shēmas lietoja reizi 3 nedēļās 6 ciklu garumā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgā infūzijā, bet visas citas zāles lietoja intravenozi 1. dienā ik pēc trim nedēļām. Pēc 230 pacientu nejaušināšanas kā obligāta TAC grupā tika noteikta primārā profilakse ar G-KSF. Pacientēm, kuras saņēma primāro profilaksi ar G-KSF, bija mazāks 4. pakāpes neitropēnijas, febrīlas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem saņēma tamoksifēnu 20 mg vienu reizi dienā līdz 5 gadu garumā. Adjuvanto staru terapiju lietoja saskaņā ar vadlīnijām, kuras bija spēkā dalību ņemtajās iestādēs, un to izmantoja 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 (novērošanas laika mediāna 77 mēneši). Atjaunotā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija piedalījušās 10 gadu (novērošanas laika mediāna 10 gadi un 5 mēneši) novērošanas vizītē (ja vien nebija dzīvildze bez slimības progresēšanas vai novērošana iepriekš netika pārtraukta). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS) bija primārais mērķa kritērijs un kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) bija sekundārais mērķa kritērijs.

Novērošanas laika mediānā – 77 mēnešos – TAC grupā salīdzinājumā ar FAC grupu tika pierādīta ievērojami ilgāka dzīvildze bez slimības pazīmēm. Ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 32% mazāks recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kuras tika ārstētas ar FAC (riskā koeficients = 0,68; 95% TI (0,49–0,93), p = 0,01). Novērošanas laika mediānā – 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētajām 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.

Novērošanas laika mediānā – 77 mēnešos – TAC grupā bija lielāka vispārējā dzīvildze (VDz): ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks letalitātes risks, salīdzinot ar FAC (risika koeficients = 0,76; 95% TI (0,46–1,26; p = 0,29). Tomēr VDz atšķirības starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas.

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

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

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

Atbilstoši iepriekš noteiktajiem būtiskākajiem prognotiskajiem faktoriem tika veikta primārā analīze (novērošanas laika mediāna 77 mēneši) ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupās (skatīt tabulu tālāk).

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

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska koeficients*	95% TI
<b>Kopā</b>	539	0,68	0,49–0,93
<b>1. vecuma kategorija</b>			
<50 gadi	260	0,67	0,43–1,05
≥50 gadi	279	0,67	0,43–1,05
<b>2. vecuma kategorija</b>			
<35 gadi	42	0,31	0,11–0,89
≥35 gadi	497	0,73	0,52–1,01
<b>Hormonu receptoru statuss</b>			
Negatīvs	195	0,7	0,45–1,1
Pozitīvs	344	0,62	0,4–0,97
<b>Audzēja izmērs</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Histoloģiskā pakāpe</b>			
1. pakāpe (ieskaitot gadījumus, kad pakāpe nav noteikta)	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
<b>Menopauzes statuss</b>			
Pirms menopauzes	285	0,64	0,40–1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47–1,12

\*risika koeficients (TAC/FAC) zem 1 liecina, ka TAC saistīta ar ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm nekā FAC.

Tika veikta un tālāk tabulā attēlota pētnieciskā apakšgrupu analīze par dzīvildzi bez slimības pazīmēm pacientēm, kuras atbilst 2009. gada St. Gallen kritērijiem ķīmijterapijas saņemšanai – (ārstēt paredzētajā populācijā)

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

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR = progesteronu receptors

<sup>a</sup> ER/PR negatīvs audzējs vai 3. pakāpe, vai audzēja lielums >5 cm

Riska koeficienta aprēķināšanai tika izmantots Cox proporcionālais riska modelis, kā faktoru lietojot ārstēšanas grupu.

#### *Docetaksels monoterapijā*

Ir veikti divi randomizēti III fāzes salīdzinoši docetaksela pētījumi, kas ietvēra 326 un 392 pacientes ar krūts dziedera vēzi, kas bija neveiksmīgi ārstētas attiecīgi ar alkilējošajiem un antraciklīna grupas preparātiem. Pacientes ar trīs nedēļu intervālu saņēma ieteikto preparāta devu – 100 mg/m<sup>2</sup>.

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

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar antraciklīna grupas preparātiem, docetakselu salīdzināja ar mitomicīna C un vinblastīna kombināciju (12 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 6 nedēļām un 6 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām). Docetaksels palielina atbildes reakcijas pakāpi (33% pret 12%, p<0,0001), pagarina laika periodu līdz progresēšanai (19 nedēļas pret 11 nedēļām, p=0,0004) un palielina kopējo dzīvildzi (11 mēneši pret 9 mēnešiem, p=0,01).

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

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> 3 stundu ilgās infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām.

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

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

#### *Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu*

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

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

Šajā pētījumā AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, novēroja biežākus smagas neitropēnijas (90% pret 68,6%), febrilas neitropēnijas (33,3% pret 10%), infekciju (8% pret 2,4%), caurejas (7,5% pret 1,4%), astēnijas (8,5% pret 2,4%) un sāpju (2,8% pret 0%) gadījumus. No otras puses, AC kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AT kombināciju, novēroja biežākus smagas anēmijas (15,8% pret 8,5%) gadījumus un, turklāt, biežākus smagas kardiotoxicitātes gadījumus: sastrēguma sirds mazspēju (3,8% pret 2,8%), absolūtu KKIF samazināšanos par  $\geq 20\%$  (13,1% pret 6,1%). Toksicitātes izraisītu nāves gadījumus novēroja 1 pacientei AT kombinācijas gadījumā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC kombinācijas gadījumā (1-sakarā ar septisku šoku un 3-sakarā ar sastrēguma sirds mazspēju). Abos gadījumos dzīves kvalitātes, ko vērtēja pēc EORTC anketas, rādītāji ir salīdzināmi un stabili gan terapijas, gan novērošanas laikā.

#### *Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu*

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts dziedera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības dēļ. 186 pacientus randomizēja docetaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) 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 (MC). 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:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu <sup>1</sup> n=92	Docetaksels <sup>1</sup> n=94
Atbildes reakcijas pakāpe (95% TI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
LLP mediāna (mēneši) (95% TI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

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

<sup>2</sup>Aprēķinātā dzīvildzes mediāna

#### *Docetaksels kombinācijā ar kapecitabīnu*

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientēm randomizēti nozīmēja docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs atpūtas periods). 256 pacientēm randomizēti nozīmēja tikai docetakselu (100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka (p=0,0126). Dzīvildzes mediāna 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). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks (p<0,0001). Laika līdz progresēšanai mediāna bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, pret 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

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

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

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

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

Dati par dzīvildzi, laika līdz slimības progresēšanai mediānu un atbildes reakcijas pakāpi divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

	<b>TCis N=408</b>	<b>VCis N=404</b>	<b>Statistiskā analīze</b>
Kopējā dzīvildze (primārais rezultāts):			
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	11,3	10,1	Riska attiecība: 1,122 [97,2% TI: 0,937; 1,342]*
1 gada dzīvildze (%)	46	41	Terapijas atšķirība: 5,4% [95% TI: -1,1; 12,0]
2 gadu dzīvildze (%)	21	14	Terapijas atšķirība: 6,2% [95% TI: 0,2; 12,3]
Laika mediāna līdz slimības progresēšanai (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējā atbildes reakcijas pakāpe (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

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

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

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

### Priekšdziedzera vēzis

#### Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu metastātisku priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā daudzcentru III fāzes pētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS<sub>≥</sub>60 tika randomizēti sekojošās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.
- docetaksels 30 mg/m<sup>2</sup> vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas.
- mitoksantronu 12 mg/m<sup>2</sup> katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

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

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

<b>Galarezultāts</b>	<b>Docetaksels katru trešo nedēļu</b>	<b>Docetaksels katru nedēļu</b>	<b>Mitoksantrons katru trešo nedēļu</b>
Pacientu skaits	335	334	337
Dzīvildzes mediāna (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 <sup>‡*</sup>	0,0094	0,3624	--
Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas biežums (%)	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 biežums (%)	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 biežums (%)	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	--

<sup>‡</sup>stratificēts logaritmiskais pakāpes tests

\*statistiskās ticamības sākumpunkts = 0,0175

\*\*PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku izmaiņu starp pētījuma grupām.

#### 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>a</sup>	0,005	
Dzīvildze bez neveiksmes <sup>b</sup>		
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 <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> p - vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hromoterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 (risika 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 risika attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība <sup>a</sup>	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta risika attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība <sup>*</sup>	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vāzīm <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta risika attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai <sup>c</sup>		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta risika attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

Mērķa kritērijs	Docetaksels +ADT	Tikai ADT
-----------------	------------------	-----------

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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

Tika veikts daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums, 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 dēļ. Kopumā 445 pacienti ar KPS>70 tika ārstēti vai nu ar docetakselu (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) kombinācijā ar cisplatīnu (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un 5-fluoruracilu (F) (750 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas ilgi) vai cisplatīnu (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un 5-fluoruracilu (1000 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas ilgi). Terapijas cikla ilgums bija 3 nedēļas TCF grupai un 4 nedēļas CF grupai. Ciklu skaita uz pacientu mediāna bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais iznākums bija laiks līdz progresēšanai (TTP). Progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1% un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p=0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p=0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

Iznākums	TCF N=221	CF N=224
TTP mediāna (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	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 gadu vērtējums (%)	18,4	8,8
Riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Kopējā atbildes reakcija (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-vērtība	0,0106	
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9

\*Nestratificēts log-rindas tests

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

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

#### Galvas un kakla vēzis

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

Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX 323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši WHO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  un pēc tam cisplatīnu (P)  $75 \text{ mg/m}^2$ , un pēc tam 5-fluoruracilu (F)  $750 \text{ mg/m}^2$  dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par  $>25\%$ ) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kam slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  un pēc tam 5-fluoruracilu (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  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 ( $1,8 \text{ Gy} - 2,0 \text{ Gy}$  reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva  $66-70 \text{ Gy}$ ), vai paātrinātās/hiperfrakcionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts  $70 \text{ Gy}$  un hiperfrakcionētajām shēmām  $74 \text{ Gy}$ . Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija - pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem - ciprofloksacīnu pa  $500 \text{ mg}$  iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais vērtējais raksturlielums - dzīvildze bez progresēšanas (PFS) - TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā -  $p=0,0042$  (PFS mediāna: attiecīgi 11,4 pret 8,3 mēnešiem) ar novērošanas laika mediānu 33,7 mēneši. Vispārējās dzīvildzes mediāna TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (OS mediāna: attiecīgi 18,6 pret 14,5 mēnešiem) ar  $28\%$  mirstības riska samazināšanos,  $p=0,0128$ . Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

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

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

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

\*Cox modelis (koriģējot attiecība uz primāro audzēja vietu, T un N klīnisko stadiju un PSWHO)

\*\*Log-rank tests

\*\*\* C/H-kvadrāta tests

*Dzīves kvalitātes raksturlielumi*

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

*Klīniskā ieguvuma raksturlielumi*

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

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

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

Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) sākotnējā ārstēšanā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā III fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši WHO klasifikācijai 0 vai I tika 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 formāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m<sup>2</sup> intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minūšu - 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 30 minūšu - 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT).

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

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

<b>Vērtējamais raksturlielums</b>	<b>Docetaksels + Cis+5-FU n = 255</b>	<b>Cis+5-FU n = 246</b>
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Riska attiecība (95% TI)	0,7 (0,54-0,9)	
*p-vērtība	0,0058	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Riska attiecība (95% TI)	0,71 (0,56-0,9)	
**p- vērtība	0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vērtība	0,070	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vērtība	0,209	

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

\*nekorīgēts log-rank tests

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

\*\*\* C/H-kvadrāta tests, nekorīgēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

NP - nav piemērojams

### Pediatriskā populācija

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

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā vēža slimniekiem ievadot 20-115 mg/m<sup>2</sup> devas. Docetaksela farmakokinētikas profils nav atkarīgs no devas lieluma un tam ir trīs daļas. Izvades pusperiods  $\alpha$ ,  $\beta$  un  $\gamma$  fāzēs ir attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1 stunda. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

#### Izkliede

Pēc 100 mg/m<sup>2</sup> devas, kas ievadīta vienu stundu ilgas infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 µg/ml. Vidējās kopējās organisma klīrensa un izklijes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir

21 /h/m<sup>2</sup> un 113 l. Kopējā organisma klīrensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

### Eliminācija

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

### Īpašas pacientu grupas

#### *Vecums un dzimums*

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

#### *Aknu darbības traucējumi*

Nelielam skaitam pacientu (n=23), kam klīnisko bioķīmisko analīžu rezultāti liecināja par viegliem vai vidēja smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem (ALAT un ASAT pārsniedz normas augšējo robežu 1,5 reizes vai vairāk, pie kam sārmainās fosfotāzes 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 vidējas smaguma pakāpes šķidrums aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidrums aizturi dati nav pieejami.

### Kombinēta terapija

#### *Doksorubicīns*

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

#### *Kapecitabīns*

I fāzes pētījumos, kuros vērtēja, kā kapecitabīns ietekmē docetaksela farmakokinētiku un kā docetaksels ietekmē kapecitabīna farmakokinētiku, ne kapecitabīns docetaksela, ne docetaksels 5'-DFUR (nozīmīgākā kapecitabīna vielmaiņas produkta) farmakokinētikas parametrus (C<sub>max</sub> un AUC) neietekmēja.

#### *Cisplatīns*

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

#### *Cisplatīns un 5-fluoruracils*

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



### *Prednizons un deksametazons*

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

### *Prednizons*

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

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

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Koncentrāta flakons:

Polisorbāts 80  
Etilspirts, bezūdens

#### Šķīdinātāja flakons:

Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

- 18 mēneši
- Bāzes šķīdums: lietošanai sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pierādīta 8 stundas, uzglabājot pie 2°C-8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par lietošanai sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2–8°C, ja šķīdināšana/atšķaidīšana notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.
- Infūzijas šķīdums: lietošanai sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pierādīta 4 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par lietošanai sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2–8°C, ja šķīdināšana/atšķaidīšana notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrs iepakojums satur:

- vienu koncentrāta flakonu un
- vienu šķīdinātāja flakonu.

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai flakonā  
6 ml tilpuma caurspīdīga 1. klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.

Šis flakons satur 0,72 ml 27,73 mg/ml docetaksela šķīduma polisorbātā 80 (pildījuma tilpums: 24,4 mg/0,88 ml). Izstrādājot docetaksela zāļu formu, šāds pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un "zudušā tilpuma" esamību. Šis papildu pildījums pēc atšķaidīšanas, pievienojot visu iepakojumā esošā docetaksela šķīdinātāja flakona saturu, nodrošina minimālu bāzes šķīduma tilpumu 2 ml, kura sastāvā ir 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 20 mg/0,72 ml flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

##### Šķīdinātāja flakons

6 ml tilpuma caurspīdīga 1. klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.

Šķīdinātāja flakons satur 1,28 ml šķīduma injekciju ūdenī (pildījuma tilpums ir 1,71 ml). Ievadot visu šķīdinātāja flakona saturu flakonā ar Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

##### Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

###### a) Docetaxel Teva bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

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

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

Visu šļirces saturu ievada atbilstošā Docetaxel Teva flakonā.

Izvelk šļirci un adatu no flakona un veic tā satura samaisīšanu, atkārtoti apgriežot flakonu otrādi ne mazāk kā 45 sekundes ilgi. Nekratīt.

Flakonu ar bāzes šķīdumu uz 5 minūtēm atstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C), pēc tam pārbauda, vai šķīdums ir homogēns un dzidrs (sakarā ar polisorbāta 80 klātbūtni preparātā, putošanās pat pēc 5 minūtēm ir normāla parādība).

Bāzes šķīdums satur 10 mg/ml docetaksela un tas jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas, lai arī ir pierādīta bāzes šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte līdz 8 stundām, uzglabājot pie 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).

#### b) Šķīduma infūzijām pagatavošana

Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki bāzes šķīduma flakoni. Izmantojot graduētas šļirces ar adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu miligramos, no atbilstoša daudzuma flakonu ar bāzes šķīdumu aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu šķīduma, kas satur 10 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 14 ml docetaksela bāzes šķīduma.

Nepieciešamo bāzes šķīduma tilpumu ievada 250 ml tilpumā ne-PVH infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām.

Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 200 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

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

Līdzīgi kā ar visām parenterāli ievadāmām zālēm, Docetaxel Teva bāzes un infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/09/611/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 26. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 14. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāta flakons satur 80 mg docetaksela. Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katrā koncentrāta flakonā ir 25,1% (masas %) bezūdens etilspirta (723 mg bezūdens etilspirta).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.  
Koncentrāts ir dzidrs, viskozs, dzeltens vai brūni dzeltenīgs šķīdums.  
Šķīdinātājs ir bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Krūts dziedzera vēzis

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

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

No pacientēm ar operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos adjuvanto terapiju drīkst saņemt tās pacientes, kurām ir piemērota ķīmijterapijas lietošana saskaņā ar starptautiski pieņemtajiem kritērijiem par primāro terapiju agrīna krūts vēža ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

Docetaxel Teva kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastātisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības dēļ.

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

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

#### Priekšdziedzera vēzis

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

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

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Docetaksela ievadīšanu izdara tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai kvalificēta ārsta ar pieredzi pretaudzēju ķīmijterapijā, uzraudzībā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

#### Devas

Krūts dziedera, nesīkšūnu plaušu, kuņģa un galvas un kakla vēža ārstēšanai, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīda lietošanu, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža premedikācijas režīms perorālai deksametazona lietošanai ir 8 mg 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas, vienlaicīgi lietojot prednizonu vai prednizolonu (skatīt 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 hematoloģiskas toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

#### Krūts dziedera vēzis

Operējama krūts dziedzeru vēža ar metastāzēm limfmezglos vai bez tām adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī "Devas korekcija terapijas laikā").

Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzeru vēzi monoterapijā docetaksela ieteicamā deva ir 100 mg/m<sup>2</sup>. Pirmās izvēles terapijā docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) ievada kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m<sup>2</sup>).

Lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām; trastuzumabu ievada reizi nedēļā. Pivotalā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1 250 mg/m<sup>2</sup> ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs atpūtas periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

#### Nesīkšņu plaušu vēzis

Ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kam ārstē nesīkšņu plaušu vēzi, ir ieteicams devu režīms, kad pēc 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela ievadīšanas tūlīt ievada 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 30 līdz 60 minūšu laikā. Terapijai pēc neveiksmīgas iepriekšējās ārstēšanas ar platīna grupas preparātiem ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapijas veidā.

#### Priekšdziedzera vēzis

##### *Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis*

Rekomendējamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 1-3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m<sup>2</sup> 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 atbilstoša hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G-KSF (skatīt arī "Devas korekcija terapijas laikā").

#### Galvas un kakla vēzis

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

- Sākotnēja ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)  
Sākotnējai neoperējamas progresējošas galvas un kakla plakanšūnu karcinomas (SCCHN) ārstēšanai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas

veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5-fluoruracils ilgstošās infūzijas veidā pa 750 mg/m<sup>2</sup> dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.

- Sākotnēja ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)  
Pacientu ar lokāli progresējošu (tehniski nerezecējamu, ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un ar orgāna saglabāšanas mērķi) galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) sākotnējai ārstēšanai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās intravenozās infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam lietojot cisplatīnu 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minūšu - 3 stundu ilgās infūzijas veidā un pēc tam nepārtrauktas infūzijas veidā laikā no 1. līdz 4. dienai ievadot 5-fluoruracilu pa 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā. Šo shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem ķīmijterapija un staru terapija.

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

### Devas korekcija terapijas laikā

#### Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo skaits ir 1500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk. Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo skaitu mazāku par 500 šūnas/mm<sup>3</sup> ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā, docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m<sup>2</sup> līdz 75 mg/m<sup>2</sup> un/vai no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja, lietojot 60 mg/m<sup>2</sup> devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

#### Krūts dziedzeru vēža adjuvanta terapija

Jāapsver primārā G-KSF profilakse pacientēm, kuras saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC) adjuvantai krūts dziedzeru vēža terapijai. Pacientēm, kurām rodas febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva visos turpmākajos ciklos jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus). Pacientēm, kam rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kas terapijas sākumā saņēmuši 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kam iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnas/mm<sup>3</sup>, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju, kā arī pacientiem ar smagām nehematoloģiskām toksicitātes izpausmēm nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m<sup>2</sup>. Cisplatīna devas korekcijas iespējas skatīt atbilstošā zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.



### Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāmazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāmazina no 60 līdz 45 mg/m<sup>2</sup>. 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāmazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup> un trombocītu skaits līdz >100 000 šūnām/mm<sup>3</sup>. Jā šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kas tiek ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šādas:

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

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

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

### Īpašas pacientu grupas

#### Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

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

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

### Pediātriskā populācija

Docetaxel Teva drošums un efektivitāte, lietojot nazofaringeālās karcinomas ārstēšanā bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Docetaxel Teva lietošana pediātriskajā populācijā tādām indikācijām kā krūts dziedzera vēzis, nesīkšūnu plaušu vēzis, prostatas vēzis, kuņģa vēzis un galvas un kakla vēzis, izņemot mazāk diferencētu II un III tipa nazofaringeālo karcinomu, nav būtiska.

### Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu rezultātiem atšķirīgām pacientu grupām, preparāta lietošanai gados vecākiem pacientiem īpašu norādījumu nav. Izmantojot kombināciju ar kapecitabīnu, pacientiem vecumā no 60 gadiem, kapecitabīna sākotnējo devu ieteicams samazināt līdz 75% no parastās (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.

Docetakselu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1 500 šūnas/mm<sup>3</sup>.

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

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

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

### Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Vissmagākā neitropēnijas pakāpe iestājas vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kas iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tā var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kas saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilnā asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo skaits atkal ir 1 500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pacientiem, kas tika ārstēti ar docetaksela kombināciju ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (TCF), febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija attīstījās retāk, ja pacienti profilaktiski saņēma G-KSF. Ar TCF ārstētiem pacientiem komplikētas neitropēnijas (febrila neitropēnija, ilgstoša

neitropēnija un neitropēniska infekcija) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G-KSF. Pacienti, kas saņem TCF, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

Pacientēm, kuras tika ārstētas ar docetaksela kombināciju ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC), febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija radās retāk, ja pacientes profilaktiski saņēma G-KSF. Pacientēm, kuras saņēma TAC adjuvantai krūts dziedzera vēža terapijai, komplikētas neitropēnijas (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija un neitropēniska infekcija) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G-KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

#### 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, kā piesārtums vai lokalizētas ādas reakcijas, pārtraukt terapiju nav nepieciešams. Tomēr, ja reakcijas ir smagas, kā smaga hipotensija, bronhospazmas vai plaši izsitumi/apsārtums, docetaksela terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kam attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst. 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. Aprakstīti arī smagi simptomi, piemēram, 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, kuriem vienlaikus veic staru terapiju.

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

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

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

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav pieejami dati par docetaksela lietošanu pacientiem ar izteikti traucētu nieru darbību.

#### Nervu sistēma

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

#### Toksiska ietekme uz sirdi

Sirds mazspēja novērota pacientiem, kas saņem docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu, īpaši pēc antraciklīnu (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošas ķīmijterapijas. Tā var būt vidēji smaga vai smaga un ir saistīta ar nāves gadījumiem (skatīt 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, kam 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 cistoīda makulāra tūska (CMT). Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilnīga oftalmoloģiska pārbaude. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar docetakselu jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### 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

Lietojot docetakselu, pēc pirmā vai otrā terapijas cikla ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, pacienti ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, masīvu audzēju, strauju progresēšanu) rūpīgi jānovēro. Pirms sākt ārstēšanu, ieteicams koriģēt dehidratāciju un mazināt augstu urīnskābes līmeni.

### Citi norādījumi

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

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

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzeru vēža adjuvantai terapijai

### Komplicēta neitropēnija

Pacientēm, kam rodas komplicēta neitropēnija (ilgstoša neitropēnija, febrila neitropēnija vai infekcija), jāapsver G-KSF lietošana un devas samazināšana (skatīt 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 pacientēm terapijas laikā un novērošanas periodā neattīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi. Ir novērots, ka pacientēm ar krūts vēzi ar metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

### Pacientes ar 4+ limfmezgliem

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

## Gados vecāki pacienti

### Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā

Dati par docetaksela lietošanu kombinācijā ar dokсорubicīnu 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 65 gadus veci vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo nagu bojājumu gadījumu sastopamība 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā 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,  $\geq 65$  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 pacienta III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu, 74 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 4 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Smagu nevēlamu blakusparādību rašanās biežums bija lielāks gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija, rašanās biežums (visām smaguma pakāpēm) bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Gados veci pacienti, kas tiek ārstēti ar TCF, rūpīgi jānovēro.

### Palīgvielas

#### Etilspirts

Šīs zāles satur 723 mg alkohola (bezūdens etilspirta) katrā flakonā (25,1% (w/w)).

Šo zāļu deva 100 mg/m<sup>2</sup> lietota pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg izraisīs 23 mg/kg etilspirta iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs pieaugumu par aptuveni 4 mg/100 ml.

Salīdzinājumam, pieaugušajam, kurš izdzer glāzi vīna vai 500 ml alus, alkohola koncentrācija asinīs būs apmēram 50 mg/100 ml.

Tā kā šīs zāles parasti tiek lietotas lēni 1 stundas laikā, alkohola izraisītā ietekme var būt samazināta.

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.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Tas jāņem vērā attiecībā uz grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, un bērniem.

Jāņem vērā iespējamā ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums var izraisīt citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

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

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

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

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

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

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

##### Grūtniecība

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

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

#### Barošana ar krūti

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

#### Fertilitāte

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

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums un šo zāļu izraisītas blakusparādības var ietekmēt pacientu spēju 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, kas saņēma attiecīgi 100 mg/m<sup>2</sup> un 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela monoterapijā;
- 258 pacientiem, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kas ārstēti ar docetakselu un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX 327), kas 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), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).
- 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. Parādību biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži (≥1/10), bieži



( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; dienu skaita līdz smagākai neitropēnijai mediāna bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par  $500$  šūnas/ $\text{mm}^3$ ) ilguma mediāna bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapietiskiem līdzekļiem.

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

Lietošanai kombinācijā ar kapecitabīnu norādītas biežāk novērotās ar ārstēšanu saistītās blakusparādības (5% vai vairāk), par kurām ziņots 3. fāzes pētījumā krūts dziedzera vēža slimniecēm, kam 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 pietūkums, izsitumi ar niezi vai bez tās, spiedoša sajūta krūšu kurvī, sāpes mugurā, elpas trūkums, drudzis vai drebuļi. Smagas reakcijas noritēja ar hipotensiju un/vai bronhu spazmām vai vispārējiem izsitumiem/apsārtumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nervu sistēmas traucējumi

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

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

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

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā krūts vēža ārstēšanai:

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); anēmija (G3/4: 8,9%); febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifērā sensora neitropātija (G3: 4,1%); perifera 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 vidēnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); caureja (G3/4: 4%); slikta dūša (G3/4: 4%); vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags: 0,2%); sāpes vēderā (smagas 1%); kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga: 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); nagu bojājumi (smagi: 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%); astēnija (smaga: 11,2%); sāpes	Reakcija infūzijas vietā; nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (<5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (< 4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (< 3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (< 2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

*Nervu sistēmas traucējumi*

Dati par parādību atgriezeniskumu pieejami par 35,3% pacientu, kam neirotoksiskas dabas simptomi attīstījās pēc terapijas ar docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijas veidā. Parādības spontāni izzuda 3 mēnešu laikā.

*Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

*Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Kumulatīvās devas mediāna līdz terapijas beigām pārsniedza 1 000 mg/m<sup>2</sup> un laika līdz šķidrums aiztures izzušanai mediāna bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidrums aizture pacientiem (kumulatīvās devas mediāna: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kas nav saņēmuši premedikāciju (kumulatīvās devas mediāna: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); stomatīts (G3/4: 7,8%); caureja (G3/4: 6,2%); vemšana (G3/4: 5%); aizcietējums		
Adas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (smagi: 0,4%); ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); šķidruma aizture (smaga: 1,2%); sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); anēmija (G3/4: 6,9%); trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); vemšana (G3/4: 7,6%); caureja (G3/4: 6,4%); stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
Adas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (smagi: 0,7%); ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas 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 docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
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 vidēnes slimības	Deguna asiņošana, sāpes rīklē un balsenē, nazofaringīts, aizdusa, klepus, iesnas	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums, stomatīts, dispepsija, sāpes vēderā	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija, eritēma, izsitumi, nagu bojājumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, sāpes mugurā	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, perifēra tūska, paaugstināta temperatūra, nogurums, gļotādas iekaisums, sāpes, gripai līdzīga saslimšana, sāpes krūtīs, drebuļi	Letarģija
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### *Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Ļoti bieži: pacientiem, kas saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija pret 22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo

zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot pa 100 mg/m<sup>2</sup>, izraisa neitropēniju 97% pacientu, 76% pacientu 4. pakāpes neitropēniju, vērtējot pēc asins analīzes maksimālo izmaiņu brīdī. Pacienti, kas tika ārstēti ar Herceptin un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neitropēnijas/neitropēniskas sepses sastopamība (23% pret 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: <1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: <1%); parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; galvassāpes (G3/4: < 1%); perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); klepus (G3/4: < 1%); deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); caureja (G3/4: 14%); slikta dūša (G3/4: 6%); vemšana (G3/4: 4%); aizcietējums (G3/4: 1%); sāpes vēderā (G3/4: 2%); dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; sausā mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); alopēcija (G3/4: 6%); nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermafīts; 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 docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); aizdusa (G3/4: 0,6%); klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); caureja (G3/4: 1,2%); stomatīts/faringīts (G3/4: 0,9%); vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); šķidruma aizture (smaga: 0,6%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT (STAMPEDE pētījums) augsta riska lokāli progresējoša vai metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
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%) <sup>a</sup> ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas 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%) <sup>a</sup> ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (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%);

<sup>a</sup> No GETUG AFU15 pētījuma

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805) krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 2,4%); neitropēniska infekcija (G3/4: 2,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); neitropēnija (G3/4: 59,2%); trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); febrila neitropēnija (G3/4: NP)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Sinkope (G3/4: 0%); neirotoksicitāte (G3/4: 0%) miegainība (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiska tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un 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%)		

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); drudzis (G3/4: NP); perifēra tūska (G3/4: 0,2%);		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%) Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805) krūts vēža ārstēšanai

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

TAX316 pētījumā perifēra sensora neiropātija terapijas periodā 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*

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

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. 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*

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka 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 vidējais novērošanas ilgums 8 gadi) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā novēroja, ka alopēcija, kas sākās terapijas perioda 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 perioda 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%).

Limfātiska 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*

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 3 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas

perioda laikā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm (0,3%) un vienai no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikozē bija 1 no 532 pacientiem (0,2%) TAC grupā. FAC grupā netika saņemti ziņojumi par šādiem gadījumiem. Mielodisplastiskais sindroms netika diagnosticēts nevienam pacientam nevienā no ārstēšanas grupām.

#### *Ar neitropēniju saistītas komplikācijas*

Tālāk redzamajā tabulā parādīts, ka pacientiem, kuri saņēma primāro G-KSF profilaksi pēc tam, kad tā bija noteikta kā obligāta GEICAM pētījuma TAC grupā, bija samazināts 4. pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas biežums.

#### Neitropēniskās komplikācijas pacientiem, kuri saņēma TAC ar primāru G-KSF profilaksi un bez tās (GEICAM 9805)

	<b>Bez primāras G-KSF profilakses (n = 111) n (%)</b>	<b>Ar primāru G-KSF profilaksi (n = 421) n (%)</b>
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 docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); neitropēnija (G4: 83,2%); trombocitopēnija (G4: 8,8%); febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
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%)
Adas 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 docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu galvas un kakla vēža gadījumā

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (03/4:76,3%); anēmija (03/4:9,2%); trombocitopēnija (03/4:5,2%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)		

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi; perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,6%)	Reibonis	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana; konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija (G3/4:1,7%)	Aritmija(G3/4:0,6%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venozās asinsrites traucējumi (G3/4: 0,6%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 0,6%); stomatīts (G3/4: 4,0%); caureja (G3/4: 2,9%); vemšana (G3/4: 0,6%)	Aizcietējums; ezofagīts/ rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,6%); sāpes vēderā; dispepsija; kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Adas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; sausa āda; ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); pireksija (G3/4: 0,6%); šķidruma aizture; tūska		
Izmeklējumi		Palielināta ķermeņa masa	



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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); anēmija (G3/4: 12,4%); trombocitopēnija (G3/4: 4,0%); febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); stomatīts (G3/4: 20,7%); vemšana (G3/4: 8,4%); caureja (G3/4: 6,8%); ezofagīts/rīšanas traucējumi /sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); aizcietējums (G3/4: 0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%); sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%); kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); niezoši izsitumi	Sausa āda; ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); pireksija (G3/4: 3,6%); šķidruma aizture (G3/4: 1,2%); tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	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 (DDC), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Ziņots par dažiem anafilaktiskā 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 preparāta infūzijas laikā.

### *Acu bojājumi*

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

### *Ausu un labirinta bojājumi*

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

### *Sirds funkcijas traucējumi*

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

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, plaušu fibrozes un elpošanas mazspējas (dažreiz ar letālu iznākumu) gadījumi. Pacientiem, kas 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 nosprostojums.

#### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiformae*, 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. Ziņots par neatgriezeniskas alopecijas (biežums nav zināms) gadījumiem.

#### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

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

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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 sistēmas traucējumi*

Pēc docetaksela lietošanas 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 dzīvības funkcijas. Pārdozēšanas gadījumā var sagaidīt nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos. Primārās gaidāmās pārdozēšanas izraisītās komplikācijas varētu izpausties kā kaulu smadzeņu darbības nomākums, perifēras neirotoksicitātes izpausmes un gļotādu iekaisums. Konstatējot pārdozēšanu, pacientam iespējami drīz jāsaņem G-KSF terapija. Atbilstoši nepieciešamībai var veikt citus piemērotus simptomātiskus pasākumus.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: taksāni, ATKĶ 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 dziedzera vēzis

*Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija*

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

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzera vēzi un KPS >80% vai vairāk 18-70 gadu vecumā. Pēc stratifikācijas atbilstoši pozitīvo limfmezglu skaitam (1 - 3,4+), 1491 pacienti randomizēja docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup> lietošanai 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšanas (TAC grupa) vai 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna ievadīšanai, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšana (FAC grupa). Abas shēmas lietoja ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgas infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G-KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kam radās komplikēta neitropēnija (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai infekcija). TAC grupas pacientes saņēma antibakteriālu terapiju profilaksei, lietojot 500 mg ciprofloksacīna iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu preparātu. Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar pozitīviem estrogēnu un/vai progesterona receptoriem saņēma 20 mg tamoksifēna dienā līdz 5 gadiem ilgi. Adjuvantu staru terapiju parakstīja 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 progresēšanas. Līdz ar to novērošanas ilguma mediāna bija 55 mēneši. Galīgā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija sasniegušas savu 10. gada novērošanas vizīti (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas saistīts notikums vai ja viņu novērošana agrāk

nebija pārtraukta). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS), bet sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze.

Galīgā analīze tika veikta ar faktisko novērošanas perioda mediānu 96 mēneši. Tika pierādīts, ka salīdzinājumā 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 progresēšanas 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:

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Dzīvildze bez slimības			Kopējā dzīvildze		
		Riska attiecība*	95% TI	p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
<b>Pozitīvo limfmezglu skaits</b>							
Kopā	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70 - 1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

Pacientes ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām ir piemērota ķīmijterapijas lietošana (GEICAM 9805)

Dati no atklāta tipa vairākcetru pētījuma atbalsta docetaksela lietošanu adjuvantā terapijā pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām ir piemērota ķīmijterapijas lietošana. 1060 pacientes tika nejaušinātas, lai saņemtu vai nu docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup>, ko lietoja 1 stundu pēc doksorubicīna 50 mg/m<sup>2</sup> un ciklofosfamīda 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientes TAC grupā), vai doksorubicīnu 50 mg/m<sup>2</sup>, pēc kura lietoja fluorurācilu 500 mg/m<sup>2</sup> un ciklofosfamīdu 500 mg/m<sup>2</sup> (521 paciente FAC grupā) kā adjuvanto terapiju pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kurām bija augsts recidīva risks atbilstoši 1998. gada St. Gallen kritērijiem (audzēja izmērs >2 cm un/vai negatīvs ER un PR, un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. līdz 3. pakāpe), un/vai vecums <35 gadi). Abas shēmas lietoja reizi 3 nedēļās 6 ciklu garumā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgā infūzijā, bet visas citas zāles lietoja intravenozi 1. dienā ik pēc trim nedēļām. Pēc 230 pacientu nejaušināšanas kā obligāta TAC grupā tika noteikta primārā profilakse ar G-KSF. Pacientēm, kuras saņēma primāro profilaksi ar G-KSF, bija mazāks 4. pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem saņēma tamoksifēnu 20 mg vienu reizi dienā līdz 5 gadu garumā. Adjuvanto staru

terapiju lietoja saskaņā ar vadlīnijām, kuras bija spēkā dalību ņemošajās iestādēs, un to izmantoja 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 (novērošanas laika mediāna 77 mēneši). Atjaunotā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija piedalījušās 10 gadu (novērošanas laika mediāna 10 gadi un 5 mēneši) novērošanas vizītē (ja vien nebija dzīvildze bez slimības progresēšanas vai novērošana iepriekš netika pārtraukta). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS) bija primārais mērķa kritērijs un kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) bija sekundārais mērķa kritērijs.

Novērošanas laika mediānā – 77 mēnešos – TAC grupā salīdzinājumā ar FAC grupu tika pierādīta ievērojami ilgāka dzīvildze bez slimības pazīmēm. Ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 32% mazāks recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kuras tika ārstētas ar FAC (risika koeficients = 0,68; 95% TI (0,49–0,93),  $p = 0,01$ ). Novērošanas laika mediānā – 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētajām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (risika attiecība = 0,84, 95% TI (0,65–1,08),  $p = 0,1646$ ). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Novērošanas laika mediāna – 77 mēnešos – TAC grupā bija lielāka vispārējā dzīvildze (VDz): ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks letalitātes risks, salīdzinot ar FAC (risika koeficients = 0,76; 95% TI (0,46–1,26;  $p = 0,29$ ). Tomēr VDz atšķirības starp abām grupām nebija statistiski nozīmīgas.

Novērošanas laika mediānā – 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētajām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (risika attiecība = 0,91, 95% TI (0,63–1,32)).

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

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

Atbilstoši iepriekš noteiktajiem būtiskākajiem prognostiskajiem faktoriem tika veikta primārā analīze (novērošanas laika mediāna 77 mēneši) ar TAC ārstēto pacienšu apakšgrupās (skatīt tabulu tālāk).

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

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska koeficients*	95% TI
<b>Kopā</b>	539	0,68	0,49–0,93
<b>1. vecuma kategorija</b>			
<50 gadi	260	0,67	0,43–1,05
≥50 gadi	279	0,67	0,43–1,05
<b>2. vecuma kategorija</b>			
<35 gadi	42	0,31	0,11–0,89
≥35 gadi	497	0,73	0,52–1,01
<b>Hormonu receptoru statuss</b>			
Negatīvs	195	0,7	0,45–1,1
Pozitīvs	344	0,62	0,4–0,97
<b>Audzēja izmērs</b>			

≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Histoloģiskā pakāpe</b>			
1. pakāpe (ieskaitot gadījumus, kad pakāpe nav noteikta)	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
<b>Menopauzes statuss</b>			
Pirms menopauzes	285	0,64	0,40–1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47–1,12

\*riskā koeficients (TAC/FAC) zem 1 liecina, ka TAC saistīta ar ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm nekā FAC.

Tika veikta un tālāk tabulā attēlota pētnieciskā apakšgrupu analīze par dzīvildzi bez slimības pazīmēm pacientēm, kuras atbilst 2009. gada St. Gallen kritērijiem ķīmijterapijas saņemšanai – (ārstēt paredzētajā populācijā)

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

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR = progesteronu receptors

<sup>a</sup> ER/PR negatīvs audzējs vai 3. pakāpe, vai audzēja lielums >5 cm

Riskā koeficienta aprēķināšanai tika izmantots Cox proporcionālais riska modelis, kā faktoru lietojot ārstēšanas grupu.

#### Docetaksels monoterapijā

Ir veikti divi randomizēti III fāzes salīdzinoši docetaksela pētījumi, kas ietvēra 326 un 392 pacientes ar krūts dziedzera vēzi, kas bija neveiksmīgi ārstētas attiecīgi ar alkilējošajiem un antraciklīna grupas preparātiem. Pacientes ar trīs nedēļu intervālu saņēma ieteikto preparātu devu – 100 mg/m<sup>2</sup>.

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā pret 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, p=0,38) vai laiku līdz progresēšanai (27 nedēļas docetaksela gadījumā pret 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, p=0,54), docetaksels palielina atbildes reakcijas pakāpi (52% pret 37%, p=0,01) un saīsina laiku periodu līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas pret 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 kardiotoxicitāti (trīs nāvējošas sirds mazspējas gadījumi).

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar antraciklīna grupas preparātiem, docetakselu salīdzināja ar mitomicīna C un vinblastīna kombināciju (12 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 6 nedēļām un 6 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām). Docetaksels palielina atbildes reakcijas pakāpi (33% pret 12%, p<0,0001), pagarina laika periodu līdz progresēšanai (19 nedēļas pret 11 nedēļām, p=0,0004) un palielina kopējo dzīvildzi (11 mēneši pret 9 mēnešiem, p=0,01).

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

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> 3 stundu ilgas infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām. Neietekmējot primāro rezultātu kopējo atbildes reakciju (32% pret 25%, p=0,10), docetaksels palielināja laika līdz slimības progresēšanai mediānu (24,6 nedēļas pret 15,6 nedēļām, p<0,01) un dzīvildzes mediānu (15,3 mēneši pret 12,7 mēnešiem; p=0,03). 3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

#### *Docetaksels kombinācijā ar doksorubicīnu*

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

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

Šajā pētījumā AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, novēroja biežākus smagas neitropēnijas (90% pret 68,6%), febrilas neitropēnijas (33,3% pret 10%), infekciju (8% pret 2,4%), caurejas (7,5% pret 1,4%), astēnijas (8,5% pret 2,4%) un sāpju (2,8% pret 0%) gadījumus. No otras puses, AC kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AT kombināciju, novēroja biežākus smagas anēmijas (15,8% pret 8,5%) gadījumus un, turklāt, biežākus smagas kardiotoksicitātes gadījumus: sastrēguma sirds mazspēju (3,8% pret 2,8%), absolūtu KKIF samazināšanos par ≥20% (13,1% pret 6,1%). Toksicitātes izraisītus nāves gadījumus novēroja 1 pacientei AT kombinācijas gadījumā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC kombinācijas gadījumā (1-sakarā ar septisku šoku un 3-sakarā ar sastrēguma sirds mazspēju). Abos gadījumos dzīves kvalitātes, ko vērtēja pēc EORTC anketas, rādītāji ir salīdzināmi un stabili gan terapijas, gan novērošanas laikā.

#### *Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu*

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts dziedera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskas slimības dēļ. 186 pacientes randomizēja docetaksela (100 mg/m<sup>2</sup>) 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 (MC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu <sup>1</sup> n=92	Docetaksels <sup>1</sup> n=94
Atbildes reakcijas pakāpe (95% TI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
LLP mediāna (mēneši) (95% TI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

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

<sup>2</sup>Aprēķinātā dzīvildzes mediāna

#### *Docetaksels 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 izplatītu vai metastātisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientēm randomizēti nozīmēja docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs atpūtas periods). 256 pacientēm randomizēti nozīmēja tikai docetakselu (100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka (p=0,0126). Dzīvildzes mediāna 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). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks (p<0,0001). Laika līdz progresēšanai mediāna bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, pret 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

Pacientiem, ko ārstēja ar docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem (p<0,01), ne-morfīna

grupas analgētiskajiem līdzekļiem ( $p < 0,01$ ), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ( $p = 0,06$ ) vai staru terapijas ( $p < 0,01$ ).

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

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

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacientiem ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, randomizēti nozīmēja vienu no sekojošiem terapijas režīmiem: docetaksels (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, laika līdz slimības progresēšanai mediānu un atbildes reakcijas pakāpi divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

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

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

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

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

### Priekšdziedzera vēzis

#### Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu metastātisku priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā daudzcentru III fāzes pētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS<sub>≥</sub>60 tika randomizēti sekojošās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

- docetaksels 30 mg/m<sup>2</sup> vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas.
- mitoksantronu 12 mg/m<sup>2</sup> katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā.

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

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

<i>Galarezultāts</i>	<i>Docetaksels katru trešo nedēļu</i>	<i>Docetaksels katru nedēļu</i>	<i>Mitoksantrons katru trešo nedēļu</i>
Pacientu skaits	335	334	337
Dzīvildzes mediāna (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 <sup>‡*</sup>	0,0094	0,3624	--
Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas biežums (%)	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 biežums (%)	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 biežums (%)	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	--

<sup>‡</sup>stratificēts logaritmiskais pakāpes tests

\*statistiskās ticamības sākumpunkts = 0,0175

\*\*PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku izmaiņu starp pētījuma grupām.

### 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>a</sup>		0,005
Dzīvildze bez neveiksmes <sup>b</sup>		
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 <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> p - vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hormonterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 (risika 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 risika attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība <sup>a</sup>	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta risika attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība <sup>*</sup>	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta risika attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai <sup>c</sup>		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta risika attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

Mērķa kritērijs	Docetaksels +ADT	Tikai ADT
-----------------	------------------	-----------

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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

Tika veikts daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums, 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 dēļ. Kopumā 445 pacienti ar KPS>70 tika ārstēti vai nu ar docetakselu (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) kombinācijā ar cisplatīnu (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un 5-fluoruracilu (F) (750 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas ilgi) vai cisplatīnu (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un 5-fluoruracilu (1000 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas ilgi). Terapijas cikla ilgums bija 3 nedēļas TCF grupai un 4 nedēļas CF grupai. Ciklu skaita uz pacientu mediāna bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais iznākums bija laiks līdz progresēšanai (TTP). Progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1% un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p=0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p=0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

### Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

Iznākums	TCF N=221	CF N=224
TTP mediāna (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	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI) 2 gadu vērtējums (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Kopējā atbildes reakcija (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-vērtība	0,0106	

Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9
---	------	------

\*Nestratificēts log-rindas tests

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

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

### Galvas un kakla vēzis

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

Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX 323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši WHO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m<sup>2</sup> un pēc tam cisplatīnu (P) 75 mg/m<sup>2</sup>, un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 750 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par >25%) pēc 2 cikliem.

Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kam slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par 25% vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli-reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy - 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66-70 Gy), vai paātrinātās/hiperfrakcionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfrakcionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija - pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem - ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais vērtējais raksturlielums - dzīvildze bez progresēšanas (PFS) -TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā –  $p=0,0042$  (PFS: mediāna attiecīgi 11,4 pret 8,3 mēnešiem) ar novērošanas laika mediānu 33,7 mēneši. Vispārējās dzīvildzes mediāna TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (OS mediāna: attiecīgi 18,6 pret 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos,  $p=0,0128$ . Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

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

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

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

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

\*\*Logrank tests

\*\*\* C/H-kvadrāta tests

*Dzīves kvalitātes raksturlielumi*

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

*Klīniskā ieguvuma raksturlielumi*

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

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

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

Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu karcinomu (SCCHN) sākotnējā ārstēšanā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru,



atklātā III fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši WHO klasifikācijai 0 vai 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 formāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m<sup>2</sup> intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minūšu - 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 30 minūšu - 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT).

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

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

Vērtējamais raksturlielums	Docetaksels + Cis+5-FU n = 255	Cis+5-FU n = 246
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,54-0,9) 0,0058	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,71 (0,56-0,9) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vērtība	0,07	

Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/-ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p- vērtība	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\*nekorģēts log-rank tests

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

\*\*\* C/H-kvadrāta tests, nekorģēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

NP - nav piemērojams

### Pediātriskā populācija

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

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā vēža slimniekiem ievadot 20-115 mg/m<sup>2</sup> devas. Docetaksela farmakokinētikas profils nav atkarīgs no devas lieluma un tam ir trīs daļas. Izvades pusperiods  $\alpha$ ,  $\beta$  un  $\gamma$  fāzēs ir attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1 stunda. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

### Izkliede

Pēc 100 mg/m<sup>2</sup> devas, kas ievadīta vienu stundu ilgas infūzijas veidā, tika panākta 3,7  $\mu$ g/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6  $\mu$ g/ml. Vidējās kopējā organisma klirensa un izkļedes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 /h/m<sup>2</sup> un 113 l. Kopējā organisma klirensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

### Eliminācija

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

### Īpašas pacientu grupas

#### *Vecums un dzimums*

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

#### *Aknu darbības traucējumi*

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

#### *Šķidrums aizture*

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

#### Kombinēta terapija

##### *Doxorubicīns*

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

##### *Kapecitabīns*

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

##### *Cisplatīns*

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

##### *Cisplatīns un 5-fluoruracils*

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

##### *Prednizons un deksametazons*

Lietojo standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīts prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku.

##### *Prednizons*

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

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

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

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Koncentrāta flakons:

Polisorbāts 80;  
Etilspirts, bezūdens

Šķīdinātāja flakons:

Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

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

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

- 18 mēneši
- Bāzes šķīdums: lietošanai sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pierādīta 8 stundas, uzglabājot pie 2°C-8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par lietošanai sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2–8°C, ja šķīdināšana/atšķaidīšana notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.
- Infūzijas šķīdums: lietošanai sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pierādīta 4 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par lietošanai sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2–8°C, ja šķīdināšana/atšķaidīšana notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasadēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrs iepakojums satur:

- vienu koncentrāta flakonu un
- vienu šķīdinātāja flakonu.

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai flakonā

15 ml tilpuma caurspīdīga 1. klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.

Šis flakons satur 2,88 ml 27,73 mg/ml docetaksela šķīduma polisorbātā 80 (pildījuma tilpums: 94,4 mg/3,40 ml). Izstrādājot docetaksela zāļu formu, šāds pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un "zudušā tilpuma" esamību. Šis papildu pildījums pēc atšķaidīšanas, pievienojot visu iepakojumā esošā docetaksela šķīdinātāja flakona saturu, nodrošina minimālu

bāzes šķidrums tilpumu 8 ml, kura sastāvā ir 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 80 mg/2,88 ml flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

#### Šķīdinātāja flakons

15 ml tilpuma caurspīdīga 1. klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.

Šķīdinātāja flakons satur 5,12 ml injekciju ūdens (pildījuma tilpums ir 6,29 ml). Ievadot visu šķīdinātāja flakona saturu flakonā ar Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

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

#### Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

##### a) Docetaxel Teva bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

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

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

Visu šļirces saturu ievada atbilstošā Docetaxel Teva flakonā.

Izvelk šļirci un adatu no flakona un veic tā satura samaisīšanu, atkārtoti apgriežot flakonu otrādi ne mazāk kā 45 sekundes ilgi. Nekratīt.

Flakonu ar bāzes šķīdumu uz 5 minūtēm atstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C), pēc tam pārbauda, vai šķīdums ir homogēns un dzidrs (sakarā ar polisorbāta 80 klātbūtni preparātā, putošanās pat pēc 5 minūtēm ir normāla parādība).

Bāzes šķīdums satur 10 mg/ml docetaksela un tas jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas, lai arī ir pierādīta bāzes šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte līdz 8 stundām, uzglabājot pie 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).

##### b) Šķīduma infūzijām pagatavošana

Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki bāzes šķīduma flakoni. Izmantojot graduētas šļirces ar adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu miligramos, no atbilstoša daudzuma flakonu ar bāzes šķīdumu aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu šķīduma, kas satur 10 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 14 ml docetaksela bāzes šķīduma.

Nepieciešamo bāzes šķīduma tilpumu ievada 250 ml tilpuma ne-PVH infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 200 mg docetaksela, infūziju nesēj šķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

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

Līdzīgi kā ar visām parenterāli ievadāmām zālēm, Docetaxel Teva bāzes un infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/09/611/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 26. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 14. jūlijs

## **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. IZSNEGŠNAS 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**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003RN Haarlem,  
Nīderlande

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
H-2100 Gödöllő,  
Táncsics Mihály út 82  
Ungārija

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

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

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu PSUR atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

### **• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Nav piemērojams.



**III PIELIKUMS**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KARTONA KASTĪTE – 20 mg/0,72 ml**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxel

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

Katrs Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāta flakons satur 20 mg docetaksela. Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Flakons ar Docetaxel koncentrātu:  
polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

Flakons ar šķīdinātāju:  
ūdens injekcijām.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.  
Katrs iepakojums satur:

- vienu 0,72 ml koncentrāta flakonu (20 mg docetaksela),
- vienu 1,28 ml šķīdinātāja flakonu (ūdens injekcijām).

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai

**BRĪDINĀJUMS:** Atšķaidīšanai nepieciešams viss šķīdinātāja flakona saturs. Pirms ievadīšanas atšķaidīto šķīdumu turpmāk izšķīdina infūziju šķīdumā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS LĪDZEKLIS. Ievadīt tikai ķīmijterapieta uzraudzībā.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.  
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Flakoni vienreizējai lietošanai.  
Neizlietotais saturs jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/09/611/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**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:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
FLAKONA ETIĶETE - KONCENTRĀTS 20 mg/0,72 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxel  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,72 ml (pildījums 0,88 ml)

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
FLAKONA ETIĶETE - ŠĶĪDINĀTĀJS 20 mg/0,72 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Šķīdinātājs Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

ūdens injekcijām  
1,28 ml (pildījums 1,71 ml)

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KARTONA KASTĪTE – 80 mg/2,88 ml**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxel

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

Katrs Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāta flakons satur 80 mg docetaksela. Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Flakons ar Docetaxel koncentrātu:  
polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

Flakons ar šķīdinātāju:  
ūdens injekcijām.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrs iepakojums satur:

- vienu 2,88 ml koncentrāta flakonu (80 mg docetaksela),
- vienu 5,12 ml šķīdinātāja flakonu (ūdens injekcijām).

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai

**BRĪDINĀJUMS:** Atšķaidīšanai nepieciešams viss šķīdinātāja flakona saturs. Pirms ievadīšanas atšķaidīto šķīdumu turpmāk izšķīdina infūziju šķīdumā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS LĪDZEKLIS. Ievadīt tikai ķīmijterapieta uzraudzībā.



**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.  
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Flakoni vienreizējai lietošanai.  
Neizlietotais saturs jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/09/611/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**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:

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
FLAKONA ETIĶETE – KONCENTRĀTS 80 mg/2,88 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxel  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2,88 ml (pildījums 3,40 ml)

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
FLAKONA ETIĶETE - ŠĶĪDINĀTĀJS 80 mg/2,88 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Šķīdinātājs Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

ūdens injekcijām  
5,12 ml (pildījums 6,29 ml)

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxel

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Docetaxel Teva un kādam nolūkam tās lieto**

Šo zāļu nosaukums ir Docetaxel Teva. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām. Docetaksels pieder pretvēža medikamentu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

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

- progresējuša krūts dziedzera vēža terapijai Docetaxel Teva var tikt nozīmēts gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedzera vēža, kas skar vai neskar limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā Docetaxel Teva var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai Docetaxel Teva var tikt nozīmēts gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai Docetaxel Teva var tikt nozīmēts kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai Docetaxel Teva lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.
- galvas un kakla vēža ārstēšanai Docetaxel Teva lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Teva lietošanas**

**Nelietojiet Docetaxel Teva šādos gadījumos:**

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms katras Docetaxel Teva ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu Docetaxel Teva. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties 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 jāšak 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 Teva infūzijas, jo īpaši - alerģiskās reakcijas un šķidrums aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) - vienu dienu pirms Docetaxel Teva ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot Docetaxel Teva, ziņots par smagām ādas problēmām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolizi (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.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai augsts urīnskābes līmenis asinīs, pirms Docetaxel Teva lietošanas sākšanas pastāstiet par to savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.

Docetaxel Teva satur etilspirtu. Ja Jums ir alkohola atkarība, konsultējieties ar ārstu. Skatīt arī tālāk, apakšpunktā "Docetaxel Teva satur etilspirtu (alkoholu)".

### **Citas zāles un Docetaxel Teva**

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

Teva 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 iespējamas citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

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

Jums nedrīkst iestāties grūtniecība un jāizmanto efektīva kontracepcijas metode laikā, kad ārstējaties ar šīm zālēm, jo Docetaxel Teva var būt kaitīgs Jūsu nedzimušajam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Laikā, kad Jūs ārstē ar Docetaxel Teva, zīdīt bērnu **NEDRĪKST**.

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

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējama ietekme uz 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 Teva satur etilspirtu (alkoholu)**

Šīs zāles satur 181 mg alkohola (bezūdens etilspirta) katrā flakonā (25,1% (w/w)). Šo zāļu daudzums vienā flakonā ir līdzvērtīgi 4,6 ml alus vai 1,9 ml vīna.

Alkohola daudzums zālēs visticamāk neizraisīs ietekmi uz pieaugušajiem un pusaudžiem, un ietekme uz bērniem visticamāk nebūs ievērojama. Tas var ietekmēt jaunākus bērnus, piemēram, izraisīt miegainību.

Alkohola daudzums zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Šo zāļu sastāvā esošais etilspirta daudzums var ietekmēt centrālo nervu sistēmu (nervu sistēmas daļu, pie kuras pieder galvas un muguras smadzenes).

## **3. Kā lietot Docetaxel Teva**

Docetaxel Teva Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

### **Parastā deva**

Devu ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m<sup>2</sup>) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.



### **Ievadišanas metode un ceļš**

Docetaxel Teva Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

### **Ievades biežums**

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz Docetaxel Teva, Jūsu ārsts var mainīt preparāta 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 analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, 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 Teva lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, alopēcija, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

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

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamas šādas alerģiskas reakcijas (**var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem**):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spīlēšanas sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības,
- 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 Teva infūzijām iespējamas šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

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

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā pret infekcijām), kā arī trombocītu skaits
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš
- ēstgribas zudums (anoreksija)

- bezmiegs
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās un muskuļos
- galvassāpes
- garšas sajūtas izmaiņas
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana
- tūska pavājinātas limfātiskās atces dēļ
- aizdusa
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus
- deguna asiņošana
- čūlas mutes dobumā
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums
- sāpes vēderā
- gremošanas traucējumi
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērots neatgriezenisks matu zudums
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa)
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var noiet
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes
- menstruāciju cikla pārmaiņas 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 pacientiem):**

- 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 pacientiem):**

- ģībonis
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā
- asins recekļi
- 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 (cistoīda makulāra 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 nopietni traucējumi, ko atklāj, pamatojoties uz izmaiņām asins analīzēs, piemēram, paaugstinātu urīnskābes, kālija un fosfora un pazeminātu kalcija līmeni, un kas klīniski izpaužas ar šādiem simptomiem: krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšs urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja Jums rodas kādas no šīm izpausmēm, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- miozīts (muskuļu iekaisums – silti, apsārtuši un pietūkuši audi, 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, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Docetaxel Teva**

### **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.

Nesasadēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Bāzes šķīdums jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas. Lai gan ir pierādīts, ka bāzes šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 8 stundas, uzglabājot pie 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).

Infūzijas šķīdums, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C), jāizlieto 4 stundu laikā.

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 Teva koncentrāta flakons satur

- Aktīvā viela ir docetaksels. Katrs Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāta flakons satur 20 mg docetaksela. Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80 un 25,1% (masas %) bezūdens etilspirta (skatīt 2. punktu).

### Ko šķīdinātāja flakons satur:

Ūdens injekcijām.

### Docetaxel Teva ārējais izskats un iepakojums:

Docetaxel Teva koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, viskozs, dzeltens vai brūni dzeltenīgs šķīdums.

Katrs iepakojums satur:

- vienu 6 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakonu ar noplēšamu vāciņu, kas satur 0,72 ml koncentrāta un
- vienu 6 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakonu ar noplēšamu vāciņu, kas satur 1,28 ml šķīdinātāja.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

### Ražotājs

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Nīderlande

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő,  
Ungārija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### Lietuva

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**  
Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

## **DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,72 ml KONCENTRĀTA UN ŠĶĪDINĀTĀJA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA**

*Pirms Docetaxel Teva bāzes šķīduma vai Docetaxel Teva infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu pagatavošanas aprakstu.*

### **1. ZĀĻU APRAKSTS**

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, viskozs, dzeltenas vai brūni dzeltenas krāsas šķīdums, kas satur 27,73 mg/ml docetaksela polisorbātā 80. Docetaxel Teva šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.

### **2. IEPAKOJUMA VEIDS**

Docetaxel Teva ir pieejams vienreizējas devas flakonos.

Katra iepakojuma kastīte satur vienu Docetaxel Teva flakonu (20 mg/0,72 ml) un vienu atbilstošu Docetaxel Teva šķīdinātāja flakonu.

Docetaxel Teva flakoni jāuzglabā temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas.

Docetaxel Teva nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem.

#### **2.1. Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml flakons**

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml flakons ir 6 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.
- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml flakons satur docetaksela šķīdumu polisorbātā 80 koncentrācijā 27,73 mg/ml.
- Katrs flakons satur 20 mg/0,72 ml 27,73 mg/ml docetaksela šķīduma polisorbātā 80 (pildījuma tilpums: 24,4 mg/0,88 ml). Izstrādājot docetakselu, šāds tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus (skatīt 4. apakšpunktu) sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un "zudušā tilpuma" esamību. Šis papildu pildījums pēc atšķaidīšanas, pievienojot visu iepakojumā esošā docetaksela šķīdinātāja flakona saturu, nodrošina minimālu bāzes šķīduma tilpumu 2 ml, kura sastāvā ir 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 20 mg/0,72 ml flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

#### **2.2. Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml šķīdinātāja flakons**

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml šķīdinātāja flakonam ir 6 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.
- Docetaxel Teva šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.
- Katrs šķīdinātāja flakons satur 1,28 ml injekciju ūdens (pildījuma tilpums ir 1,71 ml). Ievadot visu šķīdinātāja flakona saturu flakonā ar Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

### 3. IETEIKUMI DROŠAI LIETOŠANAI

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

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

### 4. ŠĶĪDUMA SAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI IEVADĪŠANAI

#### 4.1. Docetaxel Teva bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

- 4.1.1. Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Docetaxel Teva iepakojumu skaits uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C).
- 4.1.2. Izmantojot šļirci ar adatu, flakonu nedaudz piešķiebjot, no flakona aseptiski paņem visu Docetaxel Teva šķīdinātāja daudzumu.
- 4.1.3. Visu šļirces saturu injicē atbilstošā Docetaxel Teva flakonā.
- 4.1.4. Izvelk šļirci un adatu no flakona un veic tā satura samaisīšanu, atkārtoti apgriežot flakonu otrādi, ne mazāk kā 45 sekundes ilgi. Nekratīt.
- 4.1.5. Flakonu ar bāzes šķīdumu uz 5 minūtēm atstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C), pēc tam pārbauda, vai šķīdums ir homogēns un dzidrs (sakarā ar polisorbāta 80 klātbūtni preparātā, putošanās pat pēc 5 minūtēm ir normāla parādība).  
Bāzes šķīdums satur 10 mg/ml docetaksela, tas jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas, lai arī ir pierādīta bāzes šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte līdz 8 stundām, uzglabājot to 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).

#### 4.2. Infūzijas šķīduma pagatavošana

- 4.2.1. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki bāzes šķīduma flakoni. Izmantojot graduētas šļirces ar adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu mg, no atbilstoša daudzuma flakonu ar bāzes šķīdumu aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu šķīduma, kas satur 10 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 14 ml docetaksela bāzes šķīduma.
- 4.2.2. Nepieciešamo bāzes šķīduma tilpumu injicē 250 ml tilpuma infūziju ne-PVH maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 200 mg docetaksela, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina.
- 4.2.3. Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- 4.2.4. Docetaxel Teva infūzijas šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā. To ievada aseptiski, istabas temperatūrā (līdz 25°C) un normālā apgaismojumā, 1 stundu ilgas infūzijas veidā.
- 4.2.5. Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, Docetaxel Teva bāzes un infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.



## 5. IZNĪCINĀŠANA

Visus materiālus, kas izmantoti atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxel

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Docetaxel Teva un kādam nolūkam tās lieto**

Šo zāļu nosaukums ir Docetaxel Teva. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām. Docetaksels pieder pretvēža medikamentu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

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

- progresējuša krūts dziedera vēža terapijai Docetaxel Teva var tikt nozīmēts gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu.
- krūts dziedera vēža, kas skar vai neskar limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā Docetaxel Teva var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu.
- plaušu vēža terapijai Docetaxel Teva var tikt nozīmēts gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu.
- priekšdziedzera vēža terapijai Docetaxel Teva var tikt nozīmēts kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu.
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai Docetaxel Teva lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.
- galvas un kakla vēža ārstēšanai Docetaxel Teva lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Teva lietošanas**

**Nelietojiet Docetaxel Teva šādos gadījumos:**

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms katras Docetaxel Teva ievadīšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu Docetaxel Teva. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties 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 Teva infūzijas, jo īpaši - alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) - vienu dienu pirms Docetaxel Teva ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot Docetaxel Teva, 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.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai augsts urīnskābes līmenis asinīs, pirms Docetaxel Teva lietošanas sākšanas pastāstiet par to savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.

Docetaxel Teva satur etilspirtu. Ja Jums ir alkohola atkarība, konsultējieties ar ārstu. Skatīt arī tālāk, apakšpunktā "Docetaxel Teva satur etilspirtu (alkoholu)".

### **Citas zāles un Docetaxel Teva**

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

Teva 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 iespējamas citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

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

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība un ārstēšanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo Docetaxel Teva var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Laikā, kad Jūs ārstē ar Docetaxel Teva, zīdīt bērnu **NEDRĪKST**.

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

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējama ietekme uz 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 Teva satur etilspirtu (alkoholu)**

Šīs zāles satur 723 mg alkohola (bezūdens etilspirta) katrā flakonā (25,1% (w/w)). Šo zāļu daudzums vienā flakonā ir līdzvērtīgi 18,3 ml alus vai 7,6 ml vīna.

Alkohola daudzums zālēs visticamāk neizraisīs ietekmi uz pieaugušajiem un pusaudžiem, un ietekme uz bērniem visticamāk nebūs ievērojama. Tas var ietekmēt jaunākus bērnus, piemēram, izraisīt miegainību.

Alkohola daudzums zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Šo zāļu sastāvā esošais etilspirta daudzums var ietekmēt centrālo nervu sistēmu (nervu sistēmas daļu, pie kuras pieder galvas un muguras smadzenes).

## **3. Kā lietot Docetaxel Teva**

Docetaxel Teva Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

### **Parastā deva**

Deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m<sup>2</sup>) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

### **Ievadišanas metode un ceļš**

Docetaxel Teva Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

### **Ievades biežums**

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz Docetaxel Teva, Jūsu ārsts var mainīt preparāta 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 analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, 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 Teva lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, alopēcija, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

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

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamas šādas alerģiskas reakcijas (**var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem**):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spīlēšanas sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības,
- 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 Teva infūzijām iespējamas šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

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

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā pret infekcijām), kā arī trombocītu skaits
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš
- ēstgribas zudums (anoreksija)

- bezmiegs
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās un muskuļos
- galvassāpes
- garšas sajūtas izmaiņas
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana
- tūska pavājinātas limfātiskās atces dēļ
- aizdusa
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus
- deguna asiņošana
- čūlas mutes dobumā
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums
- sāpes vēderā
- gremošanas traucējumi
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērots neatgriezenisks matu zudums
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa)
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var noiet
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes
- menstruāciju cikla pārmaiņas 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 pacientiem):**

- 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 pacientiem):**

- gribonis
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā
- asins recekļi
- akūta mieloileikoze 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 (cistoīda makulāra 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 nopietni traucējumi, ko atklāj, pamatojoties uz izmaiņām asins analīzēs, piemēram, paaugstinātu urīnskābes, kālija un fosfora un pazeminātu kalcija līmeni, un kas klīniski izpaužas ar šādiem simptomiem: krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšs urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja Jums rodas kādas no šīm izpausmēm, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- miozīts (muskuļu iekaisums – silti, apsārtuši un pietūkuši audi, 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, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Docetaxel Teva**

### **Uzglabāt 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.  
Nesasadēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Bāzes šķīdums jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas. Lai gan ir pierādīts, ka bāzes šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 8 stundas, uzglabājot pie 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).

Infūzijas šķīdums, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C), jāizlieto 4 stundu laikā.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Docetaxel Teva koncentrāta flakons satur

- Aktīvā viela ir docetaksels. Katrs Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāta flakons satur 80 mg docetaksela. Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80 un 25,1% (masas %) bezūdens etilspirta (skatīt 2. punktu).

### Ko šķīdinātāja flakons satur

Ūdens injekcijām.

### Docetaxel Teva ārējais izskats un iepakojums:

Docetaxel Teva koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, viskozs, dzeltens vai brūni dzeltenīgs šķīdums.

Katrs iepakojums satur:

- vienu 15 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakonu ar noplēšamu vāciņu, kas satur 2,88 ml koncentrāta un
- vienu 15 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakonu ar noplēšamu vāciņu, kas satur 5,12 ml šķīdinātāja.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

### Ražotājs

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Nīderlande

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Ungārija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### Lietuva

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03



**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**  
Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

## **DOCETAXEL TEVA 80 mg/2,88 ml KONCENTRĀTA UN ŠĶĪDINĀTĀJA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA**

*Pirms Docetaxel Teva bāzes šķīduma vai Docetaxel Teva infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu pagatavošanas aprakstu.*

### **1. ZĀĻU APRAKSTS**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, viskozs, dzeltenas vai brūni dzeltenas krāsas šķīdums, kas satur 27,73 mg/ml docetaksela polisorbātā 80. Docetaxel Teva šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.

### **2. IEPAKOJUMA VEIDS**

Docetaxel Teva ir pieejams vienreizējas devas flakonos.

Katra iepakojuma kastīte satur vienu Docetaxel Teva flakonu (80 mg/2,88 ml) un vienu atbilstošu Docetaxel Teva šķīdinātāja flakonu.

Docetaxel Teva flakoni jāuzglabā temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas.

Docetaxel Teva nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem.

#### **2.1. Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml flakons**

- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml flakons ir 15 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.
- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml flakons satur docetaksela šķīdumu polisorbātā 80 koncentrācijā 27,73 mg/ml.
- Katrs flakons satur 80 mg/2,88 ml 27,73 mg/ml docetaksela šķīduma polisorbātā 80 (pildījuma tilpums: 94,4 mg/3,40 ml). Izstrādājot docetakselu, šāds tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus (skatīt 4. apakšpunktu) sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un "zudušā tilpuma" esamību. Šis papildu pildījums pēc atšķaidīšanas, pievienojot visu iepakojumā esošā docetaksela šķīdinātāja flakona saturu, nodrošina minimālu bāzes šķīduma tilpumu 2 ml, kura sastāvā ir 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 80 mg/2,88 ml flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

#### **2.2. Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml šķīdinātāja flakons**

- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml šķīdinātāja flakonam ir 15 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.
- Docetaxel Teva šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.
- Katrs šķīdinātāja flakons satur 5,12 ml injekciju ūdens (pildījuma tilpums ir 6,29 ml). Ievadot visu šķīdinātāja flakona saturu flakonā ar Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

### 3. IETEIKUMI DROŠAI LIETOŠANAI

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

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

### 4. ŠĶĪDUMA SAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI IEVADĪŠANAI

#### 4.1. Docetaxel Teva bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

- 4.1.1. Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Docetaxel Teva iepakojumu skaits uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C).
- 4.1.2. Izmantojot šļirci ar adatu, flakonu nedaudz piešķiebjot, no flakona aseptiski paņem visu Docetaxel Teva šķīdinātāja daudzumu.
- 4.1.3. Visu šļirces saturu injicē atbilstošā Docetaxel Teva flakonā.
- 4.1.4. Izvelk šļirci un adatu no flakona un veic tā satura samaisīšanu, atkārtoti apgriežot flakonu otrādi, ne mazāk kā 45 sekundes ilgi. Nekratīt.
- 4.1.5. Flakonu ar bāzes šķīdumu uz 5 minūtēm atstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C), pēc tam pārbauda, vai šķīdums ir homogēns un dzidrs (sakarā ar polisorbāta 80 klātbūtni preparātā, putošanās pat pēc 5 minūtēm ir normāla parādība).  
Bāzes šķīdums satur 10 mg/ml docetaksela, tas jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas, lai arī ir pierādīta bāzes šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte līdz 8 stundām, uzglabājot to 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).

#### 4.2. Infūzijas šķīduma pagatavošana

- 4.2.1. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki bāzes šķīduma flakoni. Izmantojot graduētas šļirces ar adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu mg, no atbilstoša daudzuma flakonu ar bāzes šķīdumu aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu šķīduma, kas satur 10 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 14 ml docetaksela bāzes šķīduma.
- 4.2.2. Nepieciešamo bāzes šķīduma tilpumu injicē 250 ml tilpuma infūziju ne-PVH maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 200 mg docetaksela, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina.
- 4.2.3. Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- 4.2.4. Docetaxel Teva infūzijas šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā. To ievada aseptiski, istabas temperatūrā (līdz 25°C) un normālā apgaismojumā, 1 stundu ilgās infūzijas veidā.
- 4.2.5. Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, Docetaxel Teva bāzes un infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

## 5. IZNĪCINĀŠANA

Visus materiālus, kas izmantoti atšķaidīšanai un ievadīšanai, jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Zāles vairs nav reģistrētas