

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs vienas devas Docetaxel Teva Pharma koncentrāta flakons satur 20 mg docetaksela (bezūdens). Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katrā koncentrāta flakonā ir 25,1% (masas %) 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 Pharma monoterapijā ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

Nesīkšņu plaušu vēzis

Docetaxel Teva Pharma ir indicēts pacientiem ar lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšņu plaušu vēzi pēc neveiksmīgas iepriekš saņemtas ķīmijterapijas. Docetaxel Teva Pharma kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pacientiem ar nerezecējamu, lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšņu plaušu vēzi, kuri iepriekš šīs slimības dēļ ķīmijterapiju nav saņēmuši.

Priekšdziedzera vēzis

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

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).

Ieteicamā deva

Krūts dziedzera un nesīkšņu plaušu 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). Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

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

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi monoterapijā docetaksela ieteicamā deva ir 100 mg/m².

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

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

Devas korekcija terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo skaits ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk. Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo skaitu mazāku par 500 šūnas/mm³ ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā, docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m² līdz 75 mg/m² un/vai no 75 līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Kombinācijā ar cisplatīnu

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

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

Ievērojot docetaksela farmakokinētikas datus, kas iegūti, monoterapijai izmantojot 100 mg/m² devas, pacientiem, kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) līmenis serumā normas augstāko robežu pārsniedz vairāk nekā 1,5 reizes un sārmainās fosfatāzes koncentrācija normas augstāko robežu pārsniedz vairāk nekā 2,5 reizes, ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktus). Tiem pacientiem, kuriem 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.

Pediatriskā populācija

Docetaxel Teva Pharma drošums un efektivitāte nasofaringeālas karcinomas gadījumā bērniem vecumā no 1 līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta.
Docetaxel Teva Pharma lietošana pediatriiskā populācijā krūts dziedzera vēža, nesīkšūnu plaušu vēža un prostatas vēža gadījumā nav atbilstoša.

Gados vecāki pacienti

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

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/mm³.

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

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 šķidruma aiztures gadījumu biežumu un smaguma pakāpi, kā arī paaugstinātas jutības reakciju smagumu. Prie 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, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tā var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo skaits atkal ir $1\,500$ šūnas/mm³ vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja docetaksela terapijas laikā novēro smagu neitropēniju (mazāk kā 500 šūnas/mm³ septiņas dienas vai ilgāk), nākamajos terapijas ciklos ieteicams samazināt 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).

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC), febrilā neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija radās retāk nekā pacientiem, kuri saņēmu primāru G-KSF profilaksi. Primāra G-KSF profilakse jāapsver pacientiem, kuri saņem adjuvantu krūts vēža terapiju ar TAC, lai mazinātu komplikētas

neitropēnijas risku (febrīla neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija). Pacienti, kuri saņem TAC, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām, īpaši tas nepieciešams pirmās un otrās infūzijas laikā. Pēc docetaksela infūzijas sākuma paaugstinātas jutības reakcijas var parādīties dažu minūšu laikā, tādēļ jābūt iespējai ārstēt hipotensiju un bronhospazmas. Gadījumā, ja paaugstinātas jutības reakcijas ir vieglas, 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, kuriem attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst.

Ādas reakcijas

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

Šķidruma aizture

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

Elpošanas traucējumi

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

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri monoterapijas veidā saņēma 100 mg/m² docetaksela un kuriem 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, febrīla neitropēnija, infekcijas, trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m². Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem 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, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu

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

Toksiska ietekme uz sirdi

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

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

Acu bojājumi

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

Citi norādījumi

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

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzera vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

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

Leikoze

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

Tā kā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (DFS) un kopējo dzīvildzi (OS), kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, nebija statistiski ticams, pozitīva

ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

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

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

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacienta III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu, 74 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 4 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Smagu nevēlamu blakusparādību rašanās biežums bija lielāks gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

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

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

Ziņots par klīniskiem docetaksela toksicitātes palielināšanās gadījumiem, lietojot to kombinācijā ar ritonaviru. Šīs mijiedarbības pamatā ir CYP3A4 inhibīcija, kas ir galvenais ritonavira pastarpinātā docetaksela metabolismā iesaistītais izoenzīms. Pamatojoties uz datu ekstrapolāciju no farmakokinētiska pētījuma ar ketokonazolu 7 pacientiem, jāapsver docetaksela devas samazināšana par 50%, ja pacientiem nepieciešama vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu, ritonavira un dažu makrolīdu (klaritromicīna, telitromicīna) lietošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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, kuras 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.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Fertilitāte

Neklīniskos pētījumos docetakselam bijusi genotoksiska ietekme un tas var ietekmēt vīriešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ vīriešiem, 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.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

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

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

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4) un COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

Lietojot 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.

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

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti sākas dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākuma un to smaguma pakāpe parasti ir viegla vai vidēja. Visbiežāk aprakstītie simptomi ir pietūkums, izsitumi ar niezi vai bez tās, spiedoša sajūta krūšu kurvī, sāpes mugurā, elpas trūkums, drudzis vai drebuļi. Smagas reakcijas 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. apakšpunktus). 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. apakšpunktus). Smagas nagu slimības ir raksturīgas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt - ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

Šķidruma aizture ietver šādus gadījumus: 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.

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); anēmija (G3/4: 8,9%); febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3: 4,1%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 4%); garšas sajūtas izmaiņas (smagas 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
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	Šķidruma aizture (smaga: 6,5%); astēnija (smaga: 11,2%); sāpes	Reakcija infūzijas vietā; nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (<5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (<4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (<3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (<2%)	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vidējā kumulatīvā deva līdz terapijas beigām pārsniedza 1 000 mg/m² un vidējais laika periods līdz šķidruma aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (vidējā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kuri saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (vidējā

kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m² monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); anēmija (G3/4: 9,4%); febrila neitropēnija; trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures		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%); stomafīts (G3/4: 7,8%); caureja (G3/4: 6,2%); vemšana (G3/4: 5%); aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (smagi: 0,4%); ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); šķidruma aizture (smaga: 1,2%); sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2,5%); G3/4 Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (<1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (<1%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); anēmija (G3/4: 6,9%); trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); vemšana (G3/4: 7,6%); caureja (G3/4: 6,4%); stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (smagi: 0,7%); ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); šķidruma aizture: (smaga 0,7%); drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

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

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

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

Sirds funkcijas traucējumi

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

Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija pret

22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot pa 100 mg/m², izraisa neitropēniju 97% pacientu, 76% pacientu 4. pakāpes neitropēniju, vērtējot pēc asins analīzes maksimālo izmaiņu brīdī. Pacientiem, kuri 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/m² kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: <1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: <1%); parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; galvassāpes (G3/4: < 1%); perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); klepus (G3/4: < 1%); deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); caureja (G3/4: 14%); slikta dūša (G3/4: 6%); vemšana (G3/4: 4%); atziotējums (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%); pireksija (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/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu krūts vēža ārstēšanai

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 2,4%); neitropēniska infekcija (G3/4: 2,6%).		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); neitropēnija (G3/4: 59,2%); trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: ≤0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Sinkope (G3/4: 0%); Neirotoksicitāte (G3/4: 0%); Miegainība (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%);	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiska tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); stomatīts (G3/4: 6,0%); vemšana (G3/4: 4,2%); caureja (G3/4: 3,4%); aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: <0,1%); ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NA)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); drudzis (G3/4: NA); perifēra tūska (G3/4: 0,2%);		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Sirds funkcijas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 pacientēm TAC grupā un 645 pacientēm FAC grupā. Novērošanas perioda beigās tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (4,2%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,4%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka limfātiska tūska, kas pēc ķīmijterapijas beigām radās piecām pacientēm, četrām pacientēm turpinājās.

Akūta leikoze / Mielodisplastiskais sindroms

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

Vidēji 77 mēnešus ilgā novērošanas periodā akūta leikoze radās 1 no 532 (0,2%) pacientu, kuri GEICAM 9805 pētījuma ietvaros saņēma docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu. Šādi gadījumi netika ziņoti pacientiem, kuri saņēma fluoruracilu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu. Nevienā no ārstēšanas grupām pacientiem netika konstatēts mielodisplastiskais sindroms.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Tabulā redzams, ka 4. pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēniskas infekcijas biežums bija samazināts pacientiem, kuri primāri profilaktiski saņēma G-CSF, kas bija obligāta TAC grupā GEICAM pētījumā.

Neitropēniskās komplikācijas pacientiem, kuri saņēma TAC ar vai bez primāras G-CSF profilakses (GEICAM 9805)

	Bez primāras G-CSF profilakses (n=111) n (%)	Ar primāru G-CSF profilaksi (n=421) n (%)
Neitropēnija (4.pakāpes)	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. pakāpes)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); neitropēnija (G3/4: 83,2%); trombocitopēnija (G3/4: 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%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%);	Niezoši izsitumi (G3/4: 0,7%); nagu bojājumi (G3/4: 0,7%); ādas lobīšanās (G3/4: 0%)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 19,0%); drudzis (G3/4: 2,3%); šķidruma aizture (smaga/dzīvību apdraudoša: 1%)	
---	--	--

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

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

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

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
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 citiem ķīmijterapijas līdzekļiem un/vai staru terapiju ziņots par akūtu mieloleikozi un mielodisplastisku sindromu

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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

Vielmaiņas un uztures traucējumi

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā 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: L01CD02

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts dziedzera vēzis

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

Pacientēm, kuras bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā pret 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, p=0,38) vai laiku līdz progresijai (27 nedēļas docetaksela gadījumā pret 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, p=0,54), docetaksels palielina atbildes reakcijas pakāpi (52% pret 37%, p=0,01) un saīsina laiku periodu līdz atbildes

reakcijai (12 nedēļas pret 23 nedēļām, $p=0,007$). Trim pacientēm (2%), kuras saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidrums aizturi, kamēr 15 pacientēm (9%), kuras saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoksicitāti (trīs letāli sirds mazspējas gadījumi).

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

Šo divu III fāzes pētījumu laikā novērotais docetaksela 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 patientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā vai paklitakselu $1,75 \text{ mg/m}^2$ 3 stundu ilgas infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām. Neietekmējot primāro mērķa kritēriju, kopējo atbildes reakciju (32% pret 25%, $p=0,10$), docetaksels palielināja vidējo laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas pret 15,6 nedēļām; $p<0,01$) un vidējo dzīvildzi (15,3 mēneši pret 12,7 mēnešiem; $p=0,03$). 3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar paliatīvo aprūpi, laika periods līdz slimības progresijai (12,3 nedēļas pret 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m^2 docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar paliatīvo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%). Pacientiem, kurus ārstēja ar docetakselu (75 mg/m^2), salīdzinot ar paliatīvo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p<0,01$), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p<0,01$), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ($p=0,06$) vai staru terapijas ($p<0,01$). Kopējā atbildes reakcijas pakāpe vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet vidējais atbildes reakcijas laiks – 26,1 nedēļa.

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

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

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

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

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

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

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

Priekšdziedzera vēzis

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

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

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	335	334	337
Vidējā dzīvildze (mēneši)	18,9	17,4	16,5
95% TI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Riska attiecība	0,761	0,912	--
95% TI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p - vērtība [†] *	0,0094	0,3624	--

Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas 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	--

[‡]stratificēts logaritmiskais pakāpes tests

*statistiskās ticamības sākumpunkts = 0,0175

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Nemot vērā faktu, ka lietojot docetakselu katru nedēļu 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.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Eliminācija

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

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Populācijas docetaksela farmakokinētikas analīze ir veikta, iesaistot 577 pacientus. Modeļos iegūtie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tiem, kas bija iegūti I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

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

Šķidruma aizture

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

Kombinēta terapija

Doksorubicīns

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

Kapecitabīns

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

Cisplatīns

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna, 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

Koncentrāts

Polisorbāts 80

Etilspirts, bezūdens

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

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 Pharma 20 mg flakons

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 Docetaxel zāļu formu, šāds pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus sakarā ar tā putošanas sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un "zudušā tilpuma" esamību. Šis papildu pildījums pēc atšķaidīšanas, pievienojot visu iepakojumā esošā Docetaxel šķīdinātāja flakona saturu, nodrošina minimālu bāzes šķīduma tilpumu 2 ml, kura sastāvā ir 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 20 mg flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

Šķīdinātājs Docetaxel Teva Pharma 20 mg flakonam

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 Pharma 20 mg 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 Pharma 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 Pharma koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docetaxel Teva Pharma koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

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

Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma šķīdinātāja daudzumu.

Visu šļirces saturu ievada atbilstošā Docetaxel Teva Pharma 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 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/662/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

21.01.2011.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs vienas devas Docetaxel Teva Pharma koncentrāta flakons satur 80 mg docetaksela (bezūdens). Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katrā koncentrāta flakonā ir 25,1% (masas %) 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 Pharma monoterapijā ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

Nesīkšņu plaušu vēzis

Docetaxel Teva Pharma ir indicēts pacientiem ar lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšņu plaušu vēzi pēc neveiksmīgas iepriekš saņemtas ķīmijterapijas. Docetaxel Teva Pharma kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pacientiem ar nerezecējamu, lokāli izplatītu vai metastatisku nesīkšņu plaušu vēzi, kuri iepriekš šīs slimības dēļ ķīmijterapiju nav saņēmuši.

Priekšdziedzera vēzis

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

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).

Ieteicamā deva

Krūts dziedzera un nesīkšņu plaušu 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). Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

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

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

Krūts dziedzera vēzis

Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastatisku krūts dziedzera vēzi monoterapijā docetaksela ieteicamā deva ir 100 mg/m².

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

Priekšdziedzera vēzis

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

Devas korekcija terapijas laikā

Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo skaits ir 1500 šūnas/mm³ vai vairāk. Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo skaitu mazāku par 500 šūnas/mm³ ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā, docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m² līdz 75 mg/m² un/vai no 75 līdz 60 mg/m². Ja, lietojot 60 mg/m² devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

Kombinācijā ar cisplatīnu

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

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

Ievērojot docetaksela farmakokinētikas datus, kas iegūti, monoterapijai izmantojot 100 mg/m² devas, pacientiem, kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) līmenis serumā normas augstāko robežu pārsniedz vairāk nekā 1,5 reizes un sārmainās fosfatāzes koncentrācija normas augstāko robežu pārsniedz vairāk nekā 2,5 reizes, ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m² (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktus). Tiem pacientiem, kuriem 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.

Pediatriskā populācija

Docetaxel Teva Pharma drošums un efektivitāte nazofaringeālas karcinomas gadījumā bērniem vecumā no 1 līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta.
Docetaxel Teva Pharma lietošana pediatriiskā populācijā krūts dziedzera vēža, nesīkšūnu plaušu vēža un prostatas vēža gadījumā nav atbilstoša.

Gados vecāki pacienti

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

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/mm³.

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

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 šķidruma aiztures gadījumu biežumu un smaguma pakāpi, kā arī paaugstinātas jutības reakciju smagumu. Prie 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, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tā var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo skaits atkal ir $1\,500$ šūnas/mm³ vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja docetaksela terapijas laikā novēro smagu neitropēniju (mazāk kā 500 šūnas/mm³ septiņas dienas vai ilgāk), nākamajos terapijas ciklos ieteicams samazināt 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).

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC), febrilā neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija radās retāk nekā pacientiem, kuri saņēma primāru G-KSF profilaksi. Primāra G-KSF profilakse jāapsver pacientiem, kuri saņem adjuvantu krūts vēža terapiju ar TAC, lai mazinātu komplikētas

neitropēnijas risku (febrīla neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija). Pacienti, kuri saņem TAC, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām, īpaši tas nepieciešams pirmās un otrās infūzijas laikā. Pēc docetaksela infūzijas sākuma paaugstinātas jutības reakcijas var parādīties dažu minūšu laikā, tādēļ jābūt iespējai ārstēt hipotensiju un bronhospazmas. Gadījumā, ja paaugstinātas jutības reakcijas ir vieglas, 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, kuriem attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst.

Ādas reakcijas

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

Šķidruma aizture

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

Elpošanas traucējumi

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

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri monoterapijas veidā saņēma 100 mg/m² docetaksela un kuriem 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, febrīla neitropēnija, infekcijas, trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m². Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem 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, kuriem ALAT un/vai ASAT līmenis vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu, sārmainās fosfatāzes līmenis vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedza augšējo normas robežu un bilirubīna līmenis pārsniedza augšējo normas robežu; šiem pacientiem nevar ieteikt mazināt devu un docetakselu nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti indicēts. Par docetaksela lietošanu

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

Toksiska ietekme uz sirdi

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

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

Acu bojājumi

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

Citi norādījumi

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

Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzeru vēža adjuvantai terapijai

Komplicēta neitropēnija

Pacientēm, kurām rodas komplikēta 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).

Leikoze

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

Pacientes ar 4+ limfmezgliem

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

Gados vecāki pacienti

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

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

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacienta III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu, 74 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 4 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Smagu nevēlamu blakusparādību rašanās biežums bija lielāks gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

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

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

Ziņots par klīniskiem docetaksela toksicitātes palielināšanās gadījumiem, lietojot to kombinācijā ar ritonaviru. Šīs mijiedarbības pamatā ir CYP3A4 inhibīcija, kas ir galvenais ritonavira pastarpinātā docetaksela metabolismā iesaistītais izoenzīms. Pamatojoties uz datu ekstrapolāciju no farmakokinētiska pētījuma ar ketokonazolu 7 pacientiem, jāapsver docetaksela devas samazināšana par 50%, ja pacientiem nepieciešama vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu, ritonavira un dažu makrolīdu (klaritromicīna, telitromicīna) lietošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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, kuras 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 izdalās cilvēkam mātes pienā. Tāpēc iespējamo blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Fertilitāte

Neklīniskos pētījumos docetakselam bijusi genotoksiska ietekme un tas var ietekmēt 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.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām.

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

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

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

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4) un COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

Lietojot 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.

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

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti sākas dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākuma un to smaguma pakāpe parasti ir viegla vai vidēja. Visbiežāk aprakstītie simptomi ir pietvīkums, izsitumi ar niezi vai bez tās, spiedoša sajūta krūšu kurvī, sāpes mugurā, elpas trūkums, drudzis vai drebuļi. Smagas reakcijas 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. apakšpunktus). 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. apakšpunktus). Smagas nagu slimības ir raksturīgas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt - ar sāpēm un oniholīzi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

Šķidruma aizture ietver šādus gadījumus: 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.

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); anēmija (G3/4: 8,9%); febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifērā 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	Šķidruma aizture (smaga: 6,5%); astēnija (smaga: 11,2%); sāpes	Reakcija infūzijas vietā; nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (<5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (< 4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (< 3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (< 2%)	

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Vidējā kumulatīvā deva līdz terapijas beigām pārsniedza 1 000 mg/m² un vidējais laika periods līdz šķidruma aiztures izzušanai bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (vidējā kumulatīvā deva: 818,9 mg/m²), kuri saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (vidējā

kumulatīvā deva: 489,7 mg/m²), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m² monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); anēmija (G3/4: 9,4%); febrila neitropēnija; trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja, aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); stomatīts (G3/4: 7,8%); caureja (G3/4: 6,2%); vemšana (G3/4: 5%); aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (smagi: 0,4%); ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); šķidruma aizture (smaga: 1,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2,5%); G3/4 Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (<2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu krūts vēža ārstēšanai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); anēmija (G3/4: 6,9%); trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); vemšana (G3/4: 7,6%); caureja (G3/4: 6,4%); stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; nagu bojājumi (smagi: 0,7%); ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); šķidruma aizture: (smaga 0,7%); drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

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

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

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

Sirds funkcijas traucējumi

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

Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: <1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neutropēnija (G4: 63%); anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: <1%); parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; galvassāpes (G3/4: < 1%); perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); klepus (G3/4: < 1%); deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); caureja (G3/4: 14%); slikta dūša (G3/4: 6%); vemšana (G3/4: 4%); aizcietējums (G3/4: 1%); sāpes vēderā (G3/4: 2%); dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; 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%); pireksija (G3/4: 1%); nogurums/vājums (G3/4: 5%); perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letargija; sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu krūts vēža ārstēšanai

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 2,4%); neitropēniska infekcija (G3/4: 2,6%)		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); neitropēnija (G3/4: 59,2%); trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: ≤0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Sinkope (G3/4: 0%); neirotoksicitāte (G3/4: 0%); miegainība (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%);	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiska tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); stomatīts (G3/4: 6,0%); vemšana (G3/4: 4,2%); caureja (G3/4: 3,4%); aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: <0,1%); ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NA)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); drudzis (G3/4: NA%); perifēra tūska (G3/4: 0,2%);		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
Izmeklējumi		Ķermeņa masas paaugstināšanās (G3/4:0%); ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Sirds funkcijas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 pacientēm TAC grupā un 645 pacientēm FAC grupā. Novērošanas perioda beigās tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (4,2%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,4%) FAC grupā.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka limfātiska tūska, kas pēc ķīmijterapijas beigām radās piecām pacientēm, četrām pacientēm turpinājās.

Akūta leikoze / Mielodisplastiskais sindroms

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

Vidēji 77 mēnešus ilgā novērošanas periodā akūta leikoze radās 1 no 532 (0,2%) pacientu, kuri GEICAM 9805 pētījuma ietvaros saņēma docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu. Šādi gadījumi netika ziņoti pacientiem, kuri saņēma fluoruracilu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu. Nevienā no ārstēšanas grupām pacientiem netika konstatēts mielodisplastiskais sindroms.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas

Tabulā redzams, ka 4. pakāpes neutropēnijas, febrilas neutropēnijas un neutropēniskas infekcijas biežums bija samazināts pacientiem, kuri primāri profilaktiski saņēma G-CSF, kas bija obligāta TAC grupā GEICAM pētījumā.

Neutropēniskās komplikācijas pacientiem, kuri saņēma TAC ar vai bez primāras G-CSF profilakses (GEICAM 9805)

	Bez primāras G-CSF profilakses (n=111) n (%)	Ar primāru G-CSF profilaksi (n=421) n (%)
Neutropēnija (4.pakāpes)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrila neutropēnija	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropēniska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropēniska infekcija (3.-4. pakāpes)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot docetakselu 75 mg/m² kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Neutropēniska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); neutropēnija (G4: 83,2%); trombocitopēnija (G4: 8,8%); febrila neutropēnija	
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%)

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

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

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

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

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

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas blakusparādības	Biežas blakusparādības	Retākas blakusparādības
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

Pēcregistrācijas pieredze

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Imūnās sistēmas traucējumi

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

Nervu sistēmas traucējumi

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

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

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

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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

Vielmaiņas un uztures traucējumi

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā 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: L01CD02

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts dziedzeru vēzis

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

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

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

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

Šo divu III fāzes pētījumu laikā novērotais docetaksela 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 patientes, lai saņemtu docetaksela monoterapiju 100 mg/m^2 1 stundu ilgas infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m^2 3 stundu ilgas infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām. Neietekmējot primāro mērķa kritēriju kopējo atbildes reakciju (32% pret 25%, $p=0,10$), docetaksels palielināja vidējo laiku līdz slimības progresēšanai (24,6 nedēļas pret 15,6 nedēļām; $p<0,01$) un vidējo dzīvildzi (15,3 mēneši pret 12,7 mēnešiem, $p=0,03$). 3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laika periodslīdz slimības progresijai (12,3 nedēļas pret 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m^2 docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%). Pacientiem, kurus ārstēja ar docetakselu (75 mg/m^2), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p<0,01$), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ($p<0,01$), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ($p=0,06$) vai staru terapijas ($p<0,01$).

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

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

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

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

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

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

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

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

Priekšdziedzera vēzis

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

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

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
-----------------	-----------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------

Pacientu skaits	335	334	337
Vidējā dzīvildze (mēneši)	18,9	17,4	16,5
95% TI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Riska attiecība	0,761	0,912	--
95% TI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p - vērtība [‡] *	0,0094	0,3624	--
Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas 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	--

[‡]stratificēts logaritmiskais pakāpes tests

*statistiskās ticamības sākumpunkts = 0,0175

**PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Nemot vērā faktu, ka lietojot docetakselu katru nedēļu 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.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Eliminācija

Ar ¹⁴C 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 fecēm. Aprēķināts, ka ar urīnu un fecēm izdalās attiecīgi 6% un 75% ievadītā radioaktīvā izotopa daudzuma. Aptuveni 80% radioaktīvā izotopa, kas izdalīts no fecēm, ir izvadīts pirmo

48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais vielmaiņas produkts, trīs neaktīvi vielmaiņas produkti nelielā daudzumā un ļoti mazs daudzums preparāta neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Populācijas docetaksela farmakokinētikas analīze ir veikta, iesaistot 577 pacientus. Modeļos iegūtie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tiem, kas bija iegūti I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

Aknu darbības traucējumi

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

Šķidruma aizture

Pacientiem ar vieglu vai vidējas smaguma pakāpes šķidruma aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidruma 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 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

Koncentrāts

Polisorbāts 80

Etilspirts, bezūdens

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

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 Pharma 80 mg flakons

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 Docetaxel zāļu formu, šāds pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķidruma zudumus sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un "zudušā tilpuma" esamību. Šis papildu pildījums pēc atšķaidīšanas, pievienojot visu iepakojumā esošā Docetaxel šķīdinātāja flakona saturu, nodrošina minimālu bāzes šķidruma tilpumu 8 ml, kura sastāvā ir 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 80 mg flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

Šķīdinātājs Docetaxel Teva Pharma 80 mg flakonam

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 Pharma 80 mg 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 Pharma 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 Pharma koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docetaxel Teva Pharma koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

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

Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma šķīdinātāja daudzumu.

Visu šļirces saturu ievada atbilstošā Docetaxel Teva Pharma 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 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 Pharma infūziju šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā. To ievada aseptiski, istabas temperatūrā (līdz 25°C) un normālā apgaismojumā, 1 stundu ilgās infūzijas veidā.

Līdzīgi kā ar visām parenterāli ievadāmām zālēm, Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/662/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

21.01.2011.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő,
Ungārija

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polija

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Čehijas Republika

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**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi 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.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 20 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
docetaxel

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

Katrs vienas devas Docetaxel Teva Pharma koncentrāta flakons satur 20 mg docetaksela (bezūdens). Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Flakons ar Docetaxel koncentrātu:
polisorbāts 80, bezūdens etilspirts.

Flakons ar šķīdinātāju:
ūdens injekcijām.

Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrs iepakojums satur:

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai

BRĪDINĀJUMS: Koncentrāta 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

Derīgs līdz:

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/662/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE - KONCENTRĀTS 20 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
docetaxel

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,72 ml (pildījums 0,88 ml)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIESĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE - ŠĶĪDINĀTĀJS 20 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Šķīdinātājs Docetaxel Teva Pharma koncentrātam 20 mg

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 80 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
docetaxel

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

Katrs vienas devas Docetaxel Teva Pharma koncentrāta flakons satur 80 mg docetaksela (bezūdens). Katrs ml koncentrāta satur 27,73 mg docetaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Flakons ar Docetaxel koncentrātu:
polisorbāts 80, bezūdens etilspirts.

Flakons ar šķīdinātāju:
ūdens injekcijām.

Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrs iepakojums satur:

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai

BRĪDINĀJUMS: Koncentrāta 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

Derīgs līdz:

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/662/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE – KONCENTRĀTS 80 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
docetaxel

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,88 ml (pildījums 3,40 ml)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIESĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE - ŠĶĪDINĀTĀJS 80 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Šķīdinātājs Docetaxel Teva Pharma koncentrātam 80 mg

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxel

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

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam 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 Pharma un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Teva Pharma lietošanas
3. Kā lietot Docetaxel Teva Pharma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Docetaxel Teva Pharma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Docetaxel Teva Pharma un kādam nolūkam tās lieto

Šo zāļu nosaukums ir Docetaxel Teva Pharma. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

Docetaxel Teva Pharma Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedzera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi) un priekšdziedzera vēzi:

- progresējoša krūts dziedzera vēža terapijai Docetaxel Teva Pharma var lietot vienu pašu;
- plaušu vēža terapijai Docetaxel Teva Pharma var tikt nozīmēts gan viens pats, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai Docetaxel Teva Pharma var tikt nozīmēts kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu.

2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Teva Pharma lietošanas

Nelietojiet Docetaxel Teva Pharma šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai samazinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc Docetaxel Teva Pharma infūzijas, jo īpaši - alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) - Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, vienu dienu pirms Docetaxel Teva Pharma ievadīšanas, un vienu vai divas dienas pēc tās.

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

Citas zāles un Docetaxel Teva Pharma

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jādara tāpēc, ka Docetaxel Teva Pharma vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Docetaxel Teva Pharma **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 Pharma var būt kaitīgs Jūsu nedzimušajam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma 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^2) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Ievadīšanas metode un ceļš

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma, Jūsu ārsts var mainīt preparāta devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstīšanas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīžu rezultātus. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet saviem 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 Pharma lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, alopēcija, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

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

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

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze
- spīlēšanas sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības
- drudzis vai drebuļi
- sāpes mugurā
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp Docetaxel Teva Pharma infūzijām iespējamās 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
- nejutīguma vai durstīšanas sajūta, vai sāpes locītavās un muskuļos
- galvassāpes
- garšas sajūtas izmaiņas
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana
- tūska pavājinātas limfātiskās atces dēļ
- aizdusa
- izdalījumi no deguna; rīkles un deguna iekaisums; klepus
- deguna asiņošana
- čūlas mutes dobumā
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums
- sāpes vēderā
- gremošanas traucējumi
- matu izkrišana (lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai)
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa)
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var 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.

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).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 pacientiem):

- ģībonis
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā
- resnās zarnas, tievo zarnu iekaisums; zarnu perforācija
- asins receklis.

Biežums nav zināms:

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju)
- pneimonija (plaušu infekcija)
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu)
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska)
- nātrija līmeņa pazemināšanās asinīs.

Zīņošana 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 Pharma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

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 Pharma koncentrāta flakons satur

- Aktīvā viela ir docetaksels. Katrs 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.

Ko šķīdinātajā flakons satur

Ūdens injekcijām.

Docetaxel Teva Pharma ārējais izskats un iepakojums:

Docetaxel Teva Pharma 20 mg 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht

Nīderlande

Ražotājs

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

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polija

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Čehijas Republika

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 "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: + 49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Τέλ: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 327 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

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/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes profesionāļiem:

DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg KONCENTRĀTA UN ŠĶĪDINĀTĀJA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA

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

1. ZĀĻU APRAKSTS

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

2. IEPAKOJUMA VEIDS

Docetaxel Teva Pharma ir pieejams vienreizējas devas flakonos.

Katra iepakojuma kastīte satur vienu Docetaxel Teva Pharma flakonu (20 mg) un vienu atbilstošu Docetaxel Teva Pharma šķīdinātāja flakonu.

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

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

2.1. Docetaxel 20 mg flakons

- Docetaxel 20 mg flakons ir 6 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.
- Docetaxel 20 mg 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 pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus sakarā ar tā putošanas sagatavošanas laikā (skatīt 4. punktu), 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 flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

2.2. Šķīdinātājs Docetaxel 20 mg flakonam

- Šķīdinātājs Docetaxel 20 mg flakonam ir 6 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.
- Docetaxel 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 Pharma 20 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

3. IETEIKUMI DROŠAI LIETOŠANAI

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

- 4.1.1. Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma šķīdinātāju.
- 4.1.3. Visu šļirces saturu injicē atbilstošā Docetaxel Teva Pharma 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 klatbūtni 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 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 nesēj šķīduma tilpums ir jāpalielina.
- 4.2.3. Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- 4.2.4. Docetaxel Teva Pharma 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 visām parenterāli ievadāmām zālēm, Docetaxel Teva Pharma 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.

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxel

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

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam 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 Pharma un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Teva Pharma lietošanas
3. Kā lietot Docetaxel Teva Pharma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Docetaxel Teva Pharma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Docetaxel Teva Pharma un kādam nolūkam tās lieto

Šo zāļu nosaukums ir Docetaxel Teva Pharma. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skujām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

Docetaxel Teva Pharma Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedzera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi) un priekšdziedzera vēzi:

- progresējoša krūts dziedzera vēža terapijai Docetaxel Teva Pharma var lietot vienu pašu;
- plaušu vēža terapijai Docetaxel Teva Pharma var tikt nozīmēts gan viens pats, gan kombinācijā ar cisplatīnu.
- priekšdziedzera vēža terapijai Docetaxel Teva Pharma var tikt nozīmēts kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu.

2. Kas Jums jāzina pirms Docetaxel Teva Pharma lietošanas

Nelietojiet Docetaxel Teva Pharma šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Ja Jums rodas akūti plaušu darbības traucējumi vai tie paasinās (drudzis, aizdusa vai klepus), lūdzu, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai. Jūsu ārsts var nekavējoties pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lai samazinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc Docetaxel Teva Pharma infūzijas, jo īpaši - alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) - Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, vienu dienu pirms Docetaxel Teva Pharma ievadīšanas un vienu vai divas dienas pēc tās.

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

Citas zāles un Docetaxel Teva Pharma

Pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas jādara tāpēc, ka Docetaxel Teva Pharma vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Docetaxel Teva Pharma **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 Pharma var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma 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^2) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

Ievadīšanas metode un ceļš

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma, Jūsu ārsts var mainīt preparāta devu un ievadīšanas biežumu. It īpaši lūdzam Jūs informēt savu ārstējošo ārstu gadījumā, ja Jums rodas caureja, čūlas mutes dobumā, nejutīguma, tirpšanas un durstīšanas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīžu rezultātus. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet saviem 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 Pharma lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, alopēcija, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

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

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

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze
- spīlēšanas sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības
- drudzis vai drebuļi
- sāpes mugurā
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp Docetaxel Teva Pharma infūzijām iespējamās 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
- nejutīguma vai durstīšanas sajūta, vai sāpes locītavās un muskuļos
- galvassāpes
- garšas sajūtas izmaiņas
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana
- tūska pavājinātas limfātiskās atteces dēļ
- aizdusa
- izdalījumi no deguna; rīkles un deguna iekaisums; klepus
- deguna asiņošana
- čūlas mutes dobumā
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums
- sāpes vēderā
- gremošanas traucējumi
- matu izkrišana (lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai)
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa)
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var 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.

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).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 pacientiem):

- ģībonis
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā
- resnās zarnas, tievo zarnu iekaisums; zarnu perforācija
- asins receklis.

Biežums nav zināms:

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju)
- pneimonija (plaušu infekcija)
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu)
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska)
- nātrija līmeņa pazemināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas 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 Pharma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Docetaxel Teva Pharma pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt.

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. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Docetaxel Teva Pharma koncentrāta flakons satur

- Aktīvā viela ir docetaksels. Katrs 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.

Ko šķīdinātajā flakons satur

Ūdens injekcijām.

Docetaxel Teva Pharma ārējais izskats un iepakojums:

Docetaxel Teva Pharma 80 mg 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 Pharma B.V.

Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nīderlande

Ražotājs

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

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polija

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Čehijas Republika

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 "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal

Norge

Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

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/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes profesionāļiem:

DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg KONCENTRĀTA UN ŠĶĪDINĀTĀJA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA

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

1. ZĀĻU APRAKSTS

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

2. IEPAKOJUMA VEIDS

Docetaxel Teva Pharma ir pieejams vienreizējas devas flakonos.

Katra iepakojuma kastīte satur vienu Docetaxel Teva Pharma flakonu (80 mg) un vienu atbilstošu Docetaxel Teva Pharma šķīdinātāja flakonu.

Docetaxel Teva Pharma flakoni jāuzglabā temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas. Docetaxel Teva Pharma nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakoniem.

2.1. Docetaxel 80 mg flakons

- Docetaxel 80 mg flakons ir 15 ml tilpuma caurspīdīga stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu vāciņu.
- Docetaxel 80 mg 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 pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā (skatīt 4. punktu), 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 flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

2.2. Šķīdinātājs Docetaxel 80 mg flakonam

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

3. IETEIKUMI DROŠAI LIETOŠANAI

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

- 4.1.1. Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma šķīdinātāju.
- 4.1.3. Visu šļirces saturu injicē atbilstošā Docetaxel Teva Pharma 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. Nekraut.
- 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 atbilstošā 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 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 nesēj šķīduma tilpums ir jāpalielina.
- 4.2.3. Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.
- 4.2.4. Docetaxel Teva Pharma 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 visām parenterāli ievadāmām zālēm, Docetaxel Teva Pharma 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. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

Zāles vairs nav reģistrētas