

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakons ar vienu devu koncentrāta satur docetakselu (trihidrāta formā), kas atbilst 20 mg bezūdens docetaksela (*docetaxelum*). Viskoza šķīdums satur 40 mg/ml bezūdens docetaksela.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katrā šķīdinātāja vienas devas flakonā ir 13% (masas %) 95% (tilp. %) etilspirta šķīduma injekciju ūdenī (252 mg 95% tilp. 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

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

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

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

TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šai slimībai.

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

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

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

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

#### Priekšdziedzera vēzis

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

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

#### Kuņģa adenokarcinoma

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

#### Galvas un kakla vēzis

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

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

Docetakselu drīkst ievadīt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

#### Devas

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

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

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

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

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

### Krūts dziedzera vēzis

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

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

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

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m<sup>2</sup> ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

### Priekšdziedzera vēzis

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

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

#### *Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis*

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

### Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluoruracila dienā, ko ievada 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā 5 dienas ilgi, sākot no cisplatīna infūzijas beigām. Terapija jāatkārto ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un nepieciešamā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G-KSF (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

### Galvas un kakla vēzis

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

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

750 mg/m<sup>2</sup> dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.

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

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

### Devas korekcija terapijas laikā

#### Vispārēji norādījumi

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

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

#### Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

Attiecībā uz pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC shēmu), jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G-KSF. Pacientēm ar febrilu neitropēniju un/vai neitropēnisku infekciju visos nākamajos ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu

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

#### Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas

gadījumi, docetaksela deva jāmazina no 60 līdz 45 mg/m<sup>2</sup>. 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāmazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup> un trombocītu skaits – līdz > 100 000 šūnām/mm<sup>3</sup>. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

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

#### Īpašas pacientu grupas

##### Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

##### Pediātriskā populācija

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

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

### Gados vecāki pacienti

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

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

### Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

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

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnas/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

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

### Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Viszemākais neitrofilo leukocītu līmenis radās vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tas var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo leukocītu skaits atkal ir 1500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

Ar docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda kombināciju (TAC) ārstētiem pacientiem febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija tika novērota retāk, ja viņi bija saņēmuši primāru profilaksi ar G-KSF. Lai pacientēm, kuras krūts dziedera vēža ārstēšanai saņem adjuvantu terapiju ar TAC, mazinātu komplikētas neitropēnijas (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas)

risku, jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G-KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

### Paaugstinātas jutības reakcijas

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

### Ādas reakcijas

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

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

### Šķidrums aizture

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

### Elpošanas traucējumi

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

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



### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

### Nervu sistēma

Attīstoties smagām perifērām neirotoksiskas dabas parādībām, 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. Sirds darbība jākontrolē arī turpmākā ārstēšanas laikā (piemēram, reizi trijos mēnešos), lai palīdzētu atklāt pacientus, kuriem var attīstīties sirds darbības traucējumi. Sīkāku informāciju skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

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

Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

### Acu bojājumi

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

### Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

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

### Audzēja sabrukšanas sindroms

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

### Citi norādījumi

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

Jāizvairās no vienlaicīgas docetaksela lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu un vorikonazolu) (skatīt 4.5. 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 pacientiem terapijas laikā un novērošanas periodā neatīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi. Ir novērots, ka pacientēm ar krūts vēzi ar metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

#### *Pacientes ar 4+ limfmezgliem*

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

## Gados vecāki pacienti

### Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā

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

### Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezistentā priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo nagu bojājumu gadījumu sastopamība 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā pacientiem, jaunākiem par 65 gadiem.

### Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

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

### Piesardzība, lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

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

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

## Palīgvielas

Šīs zāles satur 13% (masas %) 95% (tilp. %) etilspirta (alkohola), t. i., vienā šķīdinātāja flakonā ir līdz 252 mg 95% (tilp. %) etilspirta, un tas atbilst 6 ml alus vai 2,6 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Tas jāņem vērā attiecībā uz grūtniecēm vai sievietēm, kuras zīda bērnu, bērniem un riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimībām vai epilepsiju.

Jāņem vērā iespējamā ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

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

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

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

piesardzība.

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

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

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

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

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

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

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

##### Grūtniecība

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

##### Barošana ar krūti

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

## Fertilitāte

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

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

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums un šo zāļu izraisītas blakusparādības var ietekmēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m<sup>2</sup> un 75 mg/m<sup>2</sup> 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 (TAX327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski svarīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);
- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski svarīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4), COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; dienu skaita līdz zemākajam neitrofilo leikocītu līmenim mediāna bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnas/mm<sup>3</sup>) ilguma mediāna bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem.

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

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

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

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

#### Imūnās sistēmas traucējumi

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

#### Nervu sistēmas traucējumi

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

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

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

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reakcijas infūzijas vietā parasti ir vieglas un izpaužas kā hiperpigmentācija, iekaisums, ādas apsārtums vai sausums, kā arī flebīts, ekstravazācija vai vēnas tūska. Šķidrums aiztver šādus gadījumus: perifēra tūska un, retāk, izsvīdums pleirā, izsvīdums perikardā, ascīts un ķermeņa masas palielināšanās. Perifēra tūska parasti sākas apakšējās ekstremitātēs un var kļūt vispārēja ar ķermeņa masas palielināšanos par 3 kg vai vairāk. Šķidrums aiztures gadījumu biežums un smaguma pakāpe kumulē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropēnija (G3:4,1%); Perifēra motora neitropēnija (G3/4: 4%); Garšas sajūtas izmaiņas (smagas 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; Hipertensija; Hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags 0,2%); Sāpes vēderā (smagas 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); Nagu bojājumi (smagi 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Šķidruma aizture (smaga: 6,5%) Astēnija (smaga: 11,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā; Nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

*Nervu sistēmas traucējumi*

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

*Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

*Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

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



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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); Anēmija (G3/4: 10,8%); Trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febriļa neitropēnija Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 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 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); Vemšana (G3/4: 7,6%); Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

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

#### *Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Ļoti bieži: pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija, salīdzinot ar 22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot pa 100 mg/m<sup>2</sup>, izraisa neitropēniju 97% pacientu, 76% pacientu 4. pakāpes neitropēniju, vērtējot pēc asins analīzes maksimālo izmaiņu brīdī. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Herceptin

un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neitropēnijas/neitropēniskas sepses sastopamība (23%, salīdzinot ar 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: <1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); Anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: < 1%); Parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopēcija (G3/4: 6%); Nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; Eritematozi izsitumi (G3/4: < 1%); Nagu krāsas izmaiņas; Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letarģija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); Aizdusa (G3/4: 0,6%); Klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); Caureja (G3/4: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidrums aizture (smaga 0,6%)	

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

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

<sup>a</sup> No GETUG AFU15 pētījuma

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģībonis (G3/4: 0%); Neirotoksicitāte (G3/4: 0%); Somnolence (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiskā tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša: <3%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		



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

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

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

GEICAM9085 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

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

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

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

### *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības*

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

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

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

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

Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

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

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūskas nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Limfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās limfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

### *Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms.*

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 43 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas perioda laikā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm (0,3%) un vienai no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 pacientēm TAC grupā. FAC grupā saņēmušajām pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

### *Ar neitropēniju saistītas komplikācijas*

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; Infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); Neitropēnija (G4: 83,2%); Trombocitopēnija (G4: 8,8%); Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)
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 ievadišanas vietā	Letarģija (G3/4: 19,0%); Drudzis (G3/4: 2,3%); Šķidruma aizture (smaga/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (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%)
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%)	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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 ievadišanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidruma aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās	

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5 %); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%);	Dispepsija (G3/4: 0,8%) Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%)	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
	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%)	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidrums aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

### Pēcreģistrācijas pieredze

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotālos klīniskajos pētījumos pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

#### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Ziņots par dažiem anafilaktiska šoka gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

#### *Acu bojājumi*

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

### *Ausu un labirinta bojājumi*

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

### *Sirds funkcijas traucējumi*

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

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

### *Asinsvadu sistēmas traucējumi*

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

### *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*

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

### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms). Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā.

Reti aprakstīts *ileuss* un zarnu nosprostojums.

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

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

### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiformae*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ziņots par neatgriezeniskas alopēcijas (biežums nav zināms) gadījumiem.

### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

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

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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

Šķidruma aizture nav bijusi saistīta ar akūtu oligūriju vai hipotensijas gadījumiem.

Retos gadījumos novērota dehidratācija un plaušu tūska.

### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju. Novērota hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija, parasti saistībā ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem un īpaši ar caureju. Ziņots par audzēja

sabrukšanas sindromu, kas var būt letāls (biežums nav zināms).

#### *Skeleta-muskuļu sistēmas traucējumi*

Pēc docetaksela lietošanas ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

### **4.9. Pārdozēšana**

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

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās 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 dziedera vēzis

#### *TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija*

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

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

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

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

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

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

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

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta TAXOTERE lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedera vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar *St. Gallen* 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. - 3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m<sup>2</sup> lielu TAXOTERE devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> lielas doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m<sup>2</sup> lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> liela fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. TAXOTERE tika ievadīts vienu stundu ilgas infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G-KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G-KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

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

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

Novērošanas laika mediānā – 77 mēnešos - TAC grupā bija lielāka kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (riska attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), p = 0,29). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās.

Novērošanas laika mediānā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)). Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

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

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas primārā analizē (novērošanas laika mediāna 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm, pētot krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos

(Ārstētās grupas analīzes rezultāti)

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

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

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

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

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

<sup>a</sup> ER/PR negatīvs vai 3. pakāpes vai audzēja lielums > 5 cm

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

#### *TAXOTERE monoterapijā*

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

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

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

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

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

Neietekmējot primāro mērķa kritēriju - kopējo atbildes reakciju (32%, salīdzinot ar 25%, p = 0,10),

docetaksels palielināja laika līdz slimības progresēšanai mediānu (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām;  $p < 0,01$ ) un dzīvildzes mediānu (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem;  $p = 0,03$ ). 3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

#### *TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu*

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

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

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

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

#### *TAXOTERE kombinācijā ar trastuzumabu*

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts dziedzeru vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastātiskas slimības ķīmijterapiju. 186 pacientes randomizēja docetaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences in situ hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

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

<sup>1</sup>Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, pacienti, kuriem nozīmēta ārstēšana)

<sup>2</sup>Aprēķinātā dzīvildzes mediāna

### *TAXOTERE kombinācijā ar kapecitabīnu*

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientus ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientiem randomizēti nozīmēja docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgā intravenozā infūzijā veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgā pārtraukuma periods). 256 pacientiem randomizēti nozīmēja tikai docetakselu (100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgā intravenozā infūzijā veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka (p = 0,0126). Dzīvildzes mediāna grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacientu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu (p = 0,0058). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks (p < 0,0001). Laika līdz progresēšanai mediāna bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

### *Nesīkšūnu plaušu vēzis*

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

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

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

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet atbildes reakcijas ilguma mediāna – 26,1 nedēļa.

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

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

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

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

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

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

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

### Priekšdziedzera vēzis

#### Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

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

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

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

Pacientiem, kuri terapijā saņēma docetakselu katru trešo nedēļu, tika pierādīta būtiski garāka kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar pacientiem, kuri terapijā saņēma mitoksantronu. Dzīvildzes pagarināšanās

docetaksela iknedēļas grupā nebija statistiski būtiska salīdzinājumā ar mitoksantrona kontroles grupu. Efektivitātes galarezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti sekojošā tabulā:

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

<sup>†</sup> stratificēts *log rank* tests

\*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175

\*\*PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

### Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

#### *STAMPEDE pētījums*

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

- standarta aprūpe + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši.

1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

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



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

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

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

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

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

#### CHAARTED pētījums

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

- ADT + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

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

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels +ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība <sup>a</sup>	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība*	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vāzīm <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai <sup>c</sup>		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

\* p - vērtība aprakstīšanai.

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

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

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

### Kuņģa adenokarcinoma

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

#### Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

\*Nestratificēts *log rank* tests

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

Dzīvildzes papildus analīzes, ko veica ar novērošanas perioda mediānu 41,6 mēneši, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārkāpumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārkāpums pār CF.

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

## Galvas un kakla vēzis

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

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Dzīvildzes bez progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-vērtība	0,0042	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p- vērtība	0,0128	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95% TI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- vērtība	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95% TI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- vērtība	0,006	
Atbildes reakcijas ilguma uz ķīmijterapiju ± staru terapiju mediāna (mēneši) (95% TI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Riska attiecība (95% TI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p- vērtība	0,0457	

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

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

\*\*Logrank tests

\*\*\* Chi-kvadrāta tests

*Dzīves kvalitātes raksturlielumi*

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

*Klīniskā ieguvuma raksturlielumi*

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

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

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis+5-FU n = 255	Cis+5-FU n = 246
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Riska attiecība (95% TI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-vērtība	0,0058	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Riska attiecība (95% TI)	0,71 (0,56-0,90)	
**p- vērtība	0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vērtība	0,070	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vērtība	0,209	

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

\*nekorīgēts *log-rank* tests

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

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

NP – nav piemērojams

Pediatriiskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20 - 115 mg/m<sup>2</sup> devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda α, β un γ (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1–17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75–100 mg/m<sup>2</sup>) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

## Izkliede

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

## Eliminācija

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

## Īpašas pacientu grupas

### *Vecums un dzimums*

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

### *Aknu darbības traucējumi*

Nelielam skaitam pacientu (n = 23), 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 klirens samazinās vidēji par 27% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Šķidrums aizture*

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

## Kombinēta terapija

### *Doksorubicīns*

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

### *Kapecitabīns*

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

### *Cisplatīns*

Docetaksela klirens, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klirensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna farmakokinētikas raksturlielumi, to ievadot drīz pēc docetaksela ievadīšanas, 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 līdzekļa farmakokinētiku.

### *Prednizons un deksametazons*

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīta prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku.

### *Prednizons*

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

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

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

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

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Koncentrāta flakons:  
polisorbāts 80;  
citronskābe.

Šķīdinātāja flakons:  
95% etilspirts;  
ūdens injekcijām.

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

- 2 gadi.
- Bāzes šķīdums: bāzes šķīdums satur 10 mg/ml docetaksela un tas jāizlieto tūlīt pēc sagatavošanas. Tomēr 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: infūzijas šķīdumu jāizlieto 4 stundu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C).

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Neuzglabāt par 25°C augstākā vai par 2°C zemākā temperatūrā.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zaļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens blisteriepakojums satur:

- vienu vienreizējas devas koncentrāta flakonu un
- vienu vienreizējas devas šķīdinātāja flakonu.

### TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai flakonā

7 ml tilpuma caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar zaļu noraujamu aizbāzni.

Šis flakons satur 0,5 ml 40 mg/ml docetaksela šķīduma polisorbātā 80 (pildījuma tilpums: 24,4 mg/0,61 ml). Izstrādājot TAXOTERE, šāds pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un “zudušā tilpuma” esamību. Šis papildu pildījums, pievienojot visu iepakojumā esošā TAXOTERE šķīdinātāja flakona saturu, pēc atšķaidīšanas nodrošina minimālu bāzes šķīduma tilpumu 2 ml, kura sastāvā ir 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 20 mg/0,5 ml flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

### Šķīdinātāja flakons

7 ml tilpuma caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar caurspīdīgu bezkrāsainu noraujamu aizbāzni.

Šķīdinātāja flakons satur 1,5 ml 13% (masas %) 95% etilspirta šķīduma injekciju ūdenī. Pildījuma tilpums ir 1,98 ml. Ievadot visu šķīdinātāja flakona saturu flakonā ar TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

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

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

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

### Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

#### *a) TAXOTERE bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana*

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

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

Visu šļirces saturu ievada atbilstošā TAXOTERE 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 to 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 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.

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

TAXOTERE 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 visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE bāzes un infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/001

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1995. 27. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. 24. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs TAXOTERE 80 mg/2 ml flakons ar vienu devu koncentrāta satur docetakselu trihidrāta formā, kas atbilst 80 mg bezūdens docetaksela (*docetaxelum*). Viskozais šķīdums satur 40 mg/ml bezūdens docetaksela.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katrā šķīdinātāja vienas devas flakonā ir 13% (masas %) 95% (tilp. %) etilspirta šķīduma injekciju ūdenī (932 mg 95% tilp. 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

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

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

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

TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šai slimībai.

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

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

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

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

#### Priekšdziedzera vēzis

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

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

#### Kuņģa adenokarcinoma

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

#### Galvas un kakla vēzis

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

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

Docetakselu drīkst ievadīt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

#### Devas

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

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

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

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

Docetakselu ievada vienu stundu ilgās infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

### Krūts dziedzera vēzis

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

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

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

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m<sup>2</sup> ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

### Priekšdziedzera vēzis

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

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

#### *Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis*

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

### Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluoruracila dienā, ko ievada 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā 5 dienas ilgi, sākot no cisplatīna infūzijas beigām. Terapija jāatkārto ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un nepieciešamā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G-KSF (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

### Galvas un kakla vēzis

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

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

750 mg/m<sup>2</sup> dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.

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

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

### Devas korekcija terapijas laikā

#### Vispārēji norādījumi

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

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

#### Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

Attiecībā uz pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC shēmu), jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G-KSF. Pacientēm ar febrilu neitropēniju un/vai neitropēnisku infekciju visos nākamajos ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu

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

#### Kombinācijā ar kapecitabīnu:

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas

gadījumi, docetaksela deva jāmazina no 60 līdz 45 mg/m<sup>2</sup>. 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāmazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup> un trombocītu skaits – līdz > 100 000 šūnām/mm<sup>3</sup>. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šādas:

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

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

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

#### Īpašas pacientu grupas

##### Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

##### Pediātriskā populācija

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

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



### Gados vecāki pacienti

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

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

### Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

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

Docetakselu nav atļauts lietot pacientiem, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnas/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

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

### Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Viszemākais neitrofilo leukocītu līmenis radās vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tas var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo leukocītu skaits atkal ir 1500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

Ar docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda kombināciju (TAC) ārstētiem pacientiem febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija tika novērota retāk, ja viņi bija saņēmuši primāru profilaksi ar G-KSF. Lai pacientēm, kuras krūts dziedera vēža ārstēšanai saņem adjuvantu terapiju ar TAC, mazinātu komplikētas neitropēnijas (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas)

risku, jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G-KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktus).

### Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

### Paaugstinātas jutības reakcijas

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

### Ādas reakcijas

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

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

### Šķidrums aizture

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

### Elpošanas traucējumi

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

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

### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

### Nervu sistēma

Attīstoties smagām perifērām neirotoksiskas dabas parādībām, 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. Sirds darbība jākontrolē arī turpmākā ārstēšanas laikā (piemēram, reizi trijos mēnešos), lai palīdzētu atklāt pacientus, kuriem var attīstīties sirds darbības traucējumi. Sīkāku informāciju skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

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

Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

### Acu bojājumi

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

## Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

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

## Audzēja sabrukšanas sindroms

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

## Citi norādījumi

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

Jāizvairās no vienlaicīgas docetaksela lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu un vorikonazolu) (skatīt 4.5. 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 pacientiem terapijas laikā un novērošanas periodā neatīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi. Ir novērots, ka pacientēm ar krūts vēzi ar metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

### *Pacientes ar 4+ limfmezgliem*

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

## Gados vecāki pacienti

### *Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā*

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

#### Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo nagu bojājumu gadījumu sastopamība 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā pacientiem, jaunākiem par 65 gadiem.

#### Piesardzība lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

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

#### Piesardzība lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

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

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

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur 13% (masas %) 95% (tilp. %) etilspirta (alkohola), t. i., vienā šķīdinātāja flakonā ir līdz 932 mg 95% (tilp. %) etilspirta, un tas atbilst 23 ml alus vai 9,5 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Tas jāņem vērā attiecībā uz grūtniecēm vai sievietēm, kuras zīda bērnu, bērniem un riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimībām vai epilepsiju.

Jāņem vērā iespējamā ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

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

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

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

Lietojuot kombinācijā ar CYP3A4 inhibitoriem, var palielināties docetaksela blakusparādību risks pavājināta metabolisma dēļ. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola, itrakonazola, klaritromicīna, indinavīra, nefazodona, nelfinavīra, ritonavīra, sakvinavīra, telitromicīna un vorikonazola) vienlaicīgas lietošanas, nepieciešama stingra klīniska uzraudzība, un ārstēšanas laikā ar

spēcīgu CYP3A4 inhibitoru var būt lietderīga docetaksela devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Farmakokinētikas pētījumā at septiņiem pacientiem docetaksela lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu rada nozīmīgu docetaksela klīrensa samazināšanos par 49%.

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

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

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

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

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

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

##### Grūtniecība

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

##### Barošana ar krūti

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

##### Fertilitāte

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

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

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums un šo zāļu izraisītas blakusparādības var ietekmēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m<sup>2</sup> un 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselu monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski svarīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);
- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski svarīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4), COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; dienu skaita līdz zemākajam neitrofilo leikocītu līmenim mediāna bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnas/mm<sup>3</sup>) ilguma mediāna bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapietiskiem līdzekļiem.

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

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

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

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

#### Imūnās sistēmas traucējumi

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

#### Nervu sistēmas traucējumi

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

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

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

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reakcijas infūzijas vietā parasti ir vieglas un izpaužas kā hiperpigmentācija, iekaisums, ādas apsārtums vai sausums, kā arī flebīts, ekstravazācija vai vēnas tūska. Šķidrums aiztver šādus gadījumus: perifēra tūska un, retāk, izsvīdums pleirā, izsvīdums perikardā, ascīts un ķermeņa masas palielināšanās. Perifēra tūska parasti sākas apakšējās ekstremitātēs un var kļūt vispārēja ar ķermeņa masas palielināšanos par 3 kg vai vairāk. Šķidrums aiztver gadījumu biežums un smaguma pakāpe kumulē (skatīt 4.4. apakšpunktu).



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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimoniya, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neitropātija (G3: 4,1%); Perifēra motora neitropātija (G3/4: 4%); Garšas sajūtas izmaiņas (smagas: 0,07%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija; Hipertensija; Hemorāģija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags: 0,2%); Sāpes vēderā (smagas: 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga: 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); Nagu bojājumi (smagi: 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%); Astēnija (smaga: 11,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā; Nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

*Nervu sistēmas traucējumi*

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

*Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

*Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); Anēmija (G3/4: 10,8%); Trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); Stomatīts (G3/4: 7,8%); Caureja (G3/4: 6,2%) Vemšana (G3/4: 5%); Aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,4%); Ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); Šķidruma aizture (smaga: 1,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); Vemšana (G3/4: 7,6%); Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,7%); Ādas reakcijas (G3/4: 0,2%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 0,5%)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 9,9%); Šķidrums aizture: (smaga 0,7%); Drudzis (G3/4: 1,2%)	Reakcija infūzijas vietā; Sāpes	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (2,1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (1,3%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (0,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (0,3%)

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

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

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

#### *Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Ļoti bieži: pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta hematoloģiskā toksicitāte (32% 3./4. pakāpes neitropēnija, salīdzinot ar 22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot pa 100 mg/m<sup>2</sup>, izraisa neitropēniju 97% pacientu, 76% pacientu 4. pakāpes neitropēniju, vērtējot pēc asins analīzes maksimālo izmaiņu brīdī. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Herceptin un docetakselu, arī bija palielināta febrilas neitropēnijas/neitropēniskas sepses sastopamība (23%, salīdzinot ar 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: < 1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); Anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: < 1%); Parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopēcija (G3/4: 6%); Nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; Eritematozi izsitumi (G3/4: < 1%); Nagu krāsas izmaiņas; Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letarģija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); Aizdusa (G3/4: 0,6%); Klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); Caureja (G3/4: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidruma aizture (smaga 0,6%)	



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

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

<sup>a</sup> No GETUG AFU15 pētījuma

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģībonis (G3/4: 0%); neirotoksicitāte (G3/4: 0%); miegainība (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiska tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša: <3%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		

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

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

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

GEICAM9085 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

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

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

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

### *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības*

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

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

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

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

Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

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

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūskas nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Limfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās limfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

### *Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms.*

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

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 pacientēm TAC grupā. FAC grupā pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

### *Ar neitropēniju saistītas komplikācijas*

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; Infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); Neitropēnija (G4: 83,2%); Trombocitopēnija (G4: 8,8%); Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)
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 ievadišanas vietā	Letarģija (G3/4: 19,0%); Drudzis (G3/4: 2,3%); Šķidruma aizture (smaga/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (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%)
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;	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
		Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%)	Niezoši izsitumi; Sausa āda; Ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidrums aizrūce; Tūska		
Izmeklējumi		Palielināta ķermeņa masa	

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%);	Dispepsija (G3/4: 0,8%) Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%) Kuņģa-zarnu trakta	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
	Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi /sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4: 0,4%)	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	Letargija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidrums aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

#### Pēcreģistrācijas pieredze

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotalos klīniskajos pētījumos pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

##### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

##### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Ziņots par dažiem anafilaktiska šoka gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

##### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

##### *Acu bojājumi*

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

##### *Ausu un labirinta bojājumi*

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



### *Sirds funkcijas traucējumi*

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

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

### *Asinsvadu sistēmas traucējumi*

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

### *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*

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

### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms). Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā.

Reti aprakstīts *ileuss* un zarnu nosprostojums.

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

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

### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiformae*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ziņots par neatgriezeniskas alopēcijas (biežums nav zināms) gadījumiem.

### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

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

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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

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

### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

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

### *Skeleta-muskuļu sistēmas traucējumi*

Pēc docetaksela lietošanas ticis ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9. Pārdozēšana**

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā dzīvībai svarīgās funkcijas. Pārdozēšanas gadījumā var sagaidīt nevēlamo blakusparādību pastiprināšanos. 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. Var veikt citus atbilstošus simptomātiskus pasākumus, ja nepieciešams.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās 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 rezistento 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

*TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija*

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

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzera vēzi un KPS 80% 18 – 70 gadu vecumā. Pēc

stratifikācijas atbilstoši pozitīvo limfmezglu skaitam (1 – 3, 4+), 1491 pacienti randomizēja docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup> lietošanai 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšanas (TAC grupa) vai 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna ievadīšanai, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšana (FAC grupa). Abas shēmas lietoja ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgās infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G-KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kurām radās komplikēta neitropēnija (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai infekcija). TAC grupas pacientes saņēma antibakteriālu terapiju profilaksei, lietojot 500 mg ciprofloksacīna iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katrā cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu preparātu. Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar pozitīviem estrogēnu un/vai progesterona receptoriem saņēma 20 mg tamoksifēna dienā līdz 5 gadiem ilgi. Adjuvantu staru terapiju nozīmēja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacienšu, kas saņēma TAC, un 72% pacienšu, kas saņēma FAC. Tika veiktas divas starpanalīzes un viena galīgā analīze. Pirmā starpanalīze bija plānota trīs gadus pēc datuma, kad pētījumā būs iesaistīta puse nepieciešamā pacienšu skaita. Otrā starpanalīze tika veikta pēc kopumā 400 gadījumiem, kad novērota dzīvildze bez slimības progresēšanas. Līdz ar to novērošanas ilguma mediāna bija 55 mēneši. Galīgā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija sasniegušas savu 10. gada novērošanas vizīti (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas saistīts notikums vai ja viņu novērošana agrāk nebija pārtraukta). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS), bet sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze.

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

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

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

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

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

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta TAXOTERE lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezgļos, kuras

piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedzerā vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar *St. Gallen* 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. - 3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m<sup>2</sup> lielu TAXOTERE devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> lielas doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m<sup>2</sup> lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> liela fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. TAXOTERE tika ievadīts vienu stundu ilgās infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G-KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G-KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientus, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientus, kuras saņēma FAC.

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

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

Novērošanas laika mediānā – 77 mēnešos - TAC grupā bija lielāka kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (riska attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), p = 0,29). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās. Novērošanas laika mediānā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētajām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)). Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

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

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas primārā analīzē (novērošanas laika mediāna 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

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

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

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

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

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

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

<sup>a</sup> ER/PR negatīvs vai 3. pakāpes vai audzēja lielums > 5 cm

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

### *TAXOTERE monoterapijā*

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

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

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

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

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

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

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

### *TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu*

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

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

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

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

#### TAXOTERE kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts dziedzeru vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastātiskas slimības ķīmijterapiju. 186 pacientes randomizēja docetaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences in situ hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

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

<sup>1</sup>Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, pacienti, kuriem nozīmēta ārstēšana)

<sup>2</sup> Aprēķinātā dzīvildzes mediāna

#### TAXOTERE kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientes ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientēm randomizēti nozīmēja docetakselu ( $75 \text{ mg/m}^2$  1 stundu ilgā intravenozā infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu ( $1250 \text{ mg/m}^2$  divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). 256 pacientēm randomizēti nozīmēja tikai docetakselu ( $100 \text{ mg/m}^2$  1 stundu ilgā intravenozā infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ( $p = 0,0126$ ). Dzīvildzes mediāna grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais

objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacienšu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ( $p = 0,0058$ ). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ( $p < 0,0001$ ). Laika līdz progresēšanai mediāna bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

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

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet atbildes reakcijas ilguma mediāna – 26,1 nedēļa.

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

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

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

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

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



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

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

### Priekšdziedzera vēzis

#### Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

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

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

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

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

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

<sup>†</sup> stratificēts *log rank* tests

\*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175

\*\*PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

#### Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

##### *STAMPEDE pētījums*

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

- standarta aprūpe + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši.

1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

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

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

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

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

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

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

### CHAARTED pētījums

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

- ADT + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

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

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels +ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība <sup>a</sup>	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība*	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vāzīm <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai <sup>c</sup>		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

\* p - vērtība aprakstīšanai.

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

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

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

### Kuņģa adenokarcinoma

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

#### Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

\*Nestratificēts log-rank tests

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

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

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

## Galvas un kakla vēzis

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

Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) saņēma docetakselu (T) 75 mg/m<sup>2</sup> un pēc tam cisplatīnu (P) 75 mg/m<sup>2</sup>, un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 750 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par  $\geq 25\%$ ) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par  $\geq 25\%$  vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli-reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy – 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66 – 70 Gy), vai paātrinātās/hiperfracionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfracionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija – pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem – ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez progresēšanas (PFS) – TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā –  $p = 0,0042$  (PFS mediāna: attiecīgi 11,4, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem) ar novērošanas laika mediānu 33,7 mēneši. Kopējās dzīvildzes mediāna TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (OS mediāna: attiecīgi 18,6, salīdzinot ar 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos,  $p = 0,0128$ . Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

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

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>Docetaksels + Cis+5-FU n = 177</b>	<b>Cis+5-FU n = 181</b>
Dzīvildzes bez progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p- vērtība	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95% TI) ***p- vērtība	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Atbildes reakcijas ilguma uz ķīmijterapiju ± staru terapiju mediāna (mēneši) (95% TI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

\*Cox modelis (koriģējot attiecībā uz primāro audzēja lokalizāciju, T un N klīniskajām stadijām un PSWHO)

\*\*Logrank tests

\*\*\* Chi-kvadrāta tests

*Dzīves kvalitātes raksturlielumi*

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

*Klīniskā ieguvuma raksturlielumi*

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

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

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



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

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>Docetaksels + Cis+5-FU n = 255</b>	<b>Cis+5-FU n = 246</b>
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Riska attiecība: (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vērtība	0,070	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vērtība	0,209	

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

\*nekorīgēts *log-rank* tests

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

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

NP – nav piemērojams

Pediatriiskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20 – 115 mg/m<sup>2</sup> devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda  $\alpha$ ,  $\beta$  un  $\gamma$  (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1–17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75–100 mg/m<sup>2</sup>) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

## Izkliede

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

## Eliminācija

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

## Īpašas pacientu grupas

### *Vecums un dzimums*

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

### *Aknu darbības traucējumi*

Nelielam skaitam pacientu (n = 23), 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).

### *Šķidrums aizture*

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

## Kombinēta terapija

### *Doksorubicīns*

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

### *Kapecitabīns*

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

### *Cisplatīns*

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna farmakokinētikas raksturlielumi, to ievadot drīz pēc docetaksela ievadīšanas, 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 līdzekļa farmakokinētiku.

### *Prednizons un deksametazons*

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīta prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku.

### *Prednizons*

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

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

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

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

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Koncentrāta flakons:  
polisorbāts 80;  
citronskābe.

Šķīdinātāja flakons:  
95% etilspirts;  
ūdens injekcijām.

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

- 3 gadi.
- Bāzes šķīdums: bāzes šķīdums satur 10 mg/ml docetaksela un tas jāizlieto tūlīt pēc sagatavošanas. Tomēr 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: infūzijas šķīdumu jāizlieto 4 stundu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C).

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Neuzglabāt par 25°C augstākā vai par 2°C zemākā temperatūrā.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens blisteriepakojums satur:

- vienu vienreizējas devas koncentrāta flakonu un
- vienu vienreizējas devas šķīdinātāja flakonu.

### TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai flakonā

15 ml tilpuma caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar sarkanu noraujamu aizbāzni.

Šis flakons satur 2 ml 40 mg/ml docetaksela šķīduma polisorbātā 80 (pildījuma tilpums: 94,4 mg / 2,36 ml). Izstrādājot TAXOTERE, šāds pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un “zudušā tilpuma” esamību. Šis papildu pildījums, pievienojot visu iepakojumā esošā TAXOTERE šķīdinātāja flakona saturu, pēc atšķaidīšanas nodrošina minimālu bāzes šķīduma tilpumu 8 ml, kura sastāvā ir 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 80 mg/2 ml flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

### Šķīdinātāja flakons

15 ml tilpuma caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar caurspīdīgu bezkrāsainu noraujamu aizbāzni.

Šķīdinātāja flakons satur 6 ml 13% (masas %) 95% etilspirta šķīduma injekciju ūdenī. Pildījuma tilpums ir 7,33 ml. Ievadot visu šķīdinātāja flakona saturu flakonā ar TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

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

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

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

### Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

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

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

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

Visu šļirces saturu ievada atbilstošā TAXOTERE 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 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.

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

TAXOTERE 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 visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE bāzes un infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francija

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/002

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1995. 27. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. 24. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela trihidrāta veidā.

Viens flakons ar 1 ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela (*docetaxelum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir gaiši dzeltens vai brūngandzeltens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Krūts dziedzera vēzis

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

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

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

TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šai slimībai.

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

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

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

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

### Priekšdziedzera vēzis

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

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

### Kuņģa adenokarcinoma

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

### Galvas un kakla vēzis

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

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

Docetakselu drīkst ievadīt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### Devas

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

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

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

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

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

### Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar un bez metastāzēm limfmezglos adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup>

ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

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

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

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m<sup>2</sup> ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

#### Priekšdziedzera vēzis

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

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

##### *Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis*

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

#### Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluoruracila dienā, ko ievada 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā 5 dienas ilgi, sākot no cisplatīna infūzijas beigām. Terapija jāatkārto ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un nepieciešamā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G-KSF (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

#### Galvas un kakla vēzis

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

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)  
Neoperējama progresējoša galvas un kakla plakanšūnu vēža (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5-fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m<sup>2</sup> dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.



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

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

### Devas korekcija terapijas laikā

#### Vispārēji norādījumi

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

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

#### Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

Attiecībā uz pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC shēmu), jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G-KSF. Pacientēm ar febrilu neitropēniju un/vai neitropēnisku infekciju visos nākamajos ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu

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

#### Kombinācijā ar kapecitabīnu

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja, neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāsamazina no 60 līdz 45 mg/m<sup>2</sup>. 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup> un

trombocītu skaits – līdz  $> 100\ 000$  šūnām/mm<sup>3</sup>. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

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

#### Īpašas pacientu grupas

##### Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

##### Pediātriskā populācija

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

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

##### Gados vecāki pacienti

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

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

#### Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

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

Pacienti, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

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

#### Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Viszēmākais neitrofilo leukocītu līmenis radās vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tas var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo leukocītu skaits atkal ir 1500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

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

### Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

### Paaugstinātas jutības reakcijas

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

### Ādas reakcijas

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

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

### Šķidrums aizture

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

### Elpošanas traucējumi

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

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

### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri monoterapijā saņēma 100 mg/m<sup>2</sup> docetaksela un kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) koncentrācija serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un vienlaicīgi sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, smagu nevēlamu blakusparādību, tādu kā sepse, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kas var būt ar letālu

iznākumu, febrila neitropēnija, infekcijas, trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m<sup>2</sup>. Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

### Nervu sistēma

Attīstoties smagām perifērām neirotoksiskas dabas parādībām, 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. Sirds darbība jākontrolē arī turpmākā ārstēšanas laikā (piemēram, reizi trijos mēnešos), lai palīdzētu atklāt pacientus, kuriem var attīstīties sirds darbības traucējumi. Sīkāku informāciju skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

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

Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

### Acu bojājumi

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

### Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

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

### Audzēja sabrukšanas sindroms

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

### Citi norādījumi

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

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

### Papildus piesardzība, lietojot preparātu krūts dziedzera vēža adjuvantai terapijai

#### *Komplicēta neitropēnija*

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

#### *Kuņģa-zarnu trakta reakcijas*

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

#### *Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)*

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

#### *Pacientes ar 4+ limfmezgliem*

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

### Gados vecāki pacienti

#### *Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā*

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

#### *Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezidenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai*

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo nagu bojājumu gadījumu sastopamība 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā pacientiem, jaunākiem par 65 gadiem.

#### Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

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

#### Piesardzība lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

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

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

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur 50 tilpuma % bezūdens etilspirta (alkohola), t.i., līdz 395 mg bezūdens etilspirta vienā flakonā, kas atbilst 10 ml alus vai 4 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Jāņem vērā grūtniecēm vai mātēm, kas baro bērnu ar krūti, bērniem un augsta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Jāņem vērā iespējamā ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

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

Etilspirta daudzums šajās zālēs var ietekmēt citu zāļu darbību.

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

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

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

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

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

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

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

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

##### Grūtniecība

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

##### Barošana ar krūti

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

##### Fertilitāte

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

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

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums un šo zāļu izraisītas blakusparādības var ietekmēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.



#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m<sup>2</sup> un 75 mg/m<sup>2</sup> 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 (TAX327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski svarīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);
- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski svarīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4), COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; dienu skaita līdz zemākajam neitrofilo leikocītu līmenim mediāna bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnas/mm<sup>3</sup>) ilguma mediāna bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapietiskiem līdzekļiem.

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

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

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

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

### Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti sākas dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākuma, un to smaguma pakāpe parasti ir viegla vai vidēja. Visbiežāk aprakstītie simptomi ir piesārtums, 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 neirotoksicitātes izpausmēm, preparāta devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vieglu vai vidēji smagu neurosensoru simptomu izpausmes raksturojas 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 krūmīm. Izsitumi bieži saistīti ar niezi. Izsitumi parasti radās nedēļu pēc docetaksela infūzijas. Retāk aprakstīti arī smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagas nagu slimības raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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 vidēnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags 0,2%); Sāpes vēderā (smagas 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
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 ievadišanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%) Astēnija (smaga: 11,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā; Nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (< 5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (< 4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (< 3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (< 2%)	

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

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

*Nervu sistēmas traucējumi*

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

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

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

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); Anēmija (G3/4: 10,8%); Trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febriļa neitropēnija Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 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 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); Vemšana (G3/4: 7,6%); Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

#### *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, salīdzinot ar 22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot pa 100 mg/m<sup>2</sup>, 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 sepzes sastopamība (23%, salīdzinot ar 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: <1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); Anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: < 1%); Parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopēcija (G3/4: 6%); Nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; Eritematozi izsitumi (G3/4 < 1%); Nagu krāsas izmaiņas; Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letargija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)



Nevēlamo blakusparādību saraksts, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); Aizdusa (G3/4: 0,6%); Klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); Caureja (G3/4: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidrums aizture (smaga 0,6%)	

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

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

<sup>a</sup> No GETUG AFU15 pētījuma

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģībonis (G3/4: 0%); neirotoksicitāte (G3/4: 0%); miegainība (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiskā tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša: <3%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		

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

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

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

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

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

TAX316 pētījumā 26 pacientēm (35%) 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 TAC grupā.

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

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

### *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības*

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

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

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

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

Pētījumā TAX316 limfātisku tūsķu, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) limfātiska tūsķa bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

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

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūsķa, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūsķas nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Limfātiska tūsķa, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās limfātiska tūsķa bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

### *Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms.*

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 43 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas perioda laikā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm (0,3%) un vienai no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 pacientēm TAC grupā. FAC grupā pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

*Ar neitropēniju saistītas komplikācijas*

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; Infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); Neitropēnija (G4: 83,2%); Trombocitopēnija (G4: 8,8%); Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)
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 ievadišanas vietā	Letarģija (G3/4: 19,0%); Drudzis (G3/4: 2,3%); Šķidruma aizture (smaga/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 0,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (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%)
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;	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
		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	Letargija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidrums aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Palielināta ķermeņa masa	

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi



<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi /sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4: 0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%) Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%) Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidruma aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

### Pēcreģistrācijas pieredze

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

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotālos klīniskajos pētījumos pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

#### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Ziņots par dažiem anafilaktiska šoka gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

#### *Acu bojājumi*

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

kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārlieka asarošana. Ziņots par cistoīdas makulāras tūskas (CMT) gadījumiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem.

#### *Ausu un labirinta bojājumi*

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

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

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

#### *Asinsvadu sistēmas traucējumi*

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

#### *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības*

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

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms). Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā.

Reti aprakstīts *ileuss* un zarnu nosprostošanās.

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

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiformae*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ziņots par neatgriezeniskas alopecijas (biežums nav zināms) gadījumiem.

#### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

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

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

Retos gadījumos ir aprakstīts storojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

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

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

#### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas

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

#### *Skeleta-muskuļu sistēmas traucējumi*

Pēc docetaksela lietošanas ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

### **4.9. Pārdozēšana**

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā dzīvībai svarīgās 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. Var veikt citus atbilstošus simptomātiskus pasākumus, ja nepieciešams.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

#### Darbības mehānisms

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

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

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās 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 dziedera vēzis

*TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija*

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

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

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

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

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

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

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

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

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta TAXOTERE lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedzera vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar *St. Gallen* 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. - 3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m<sup>2</sup> lielu TAXOTERE devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> lielas doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m<sup>2</sup> lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> liela fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. TAXOTERE tika ievadīts vienu stundu ilgās infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G-KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G-KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacienšu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacienšu, kuras saņēma FAC.

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

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

Novērošanas laika mediānā – 77 mēnešos - TAC grupā bija lielāka kopējā dzīvildze (OS – *overall survival*) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (riska attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), p = 0,29). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās. Novērošanas laika mediānā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)). Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

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

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas primārā analīzē (novērošanas laika mediāna 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

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

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

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

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

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

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

<sup>a</sup> ER/PR negatīvs vai 3. pakāpes vai audzēja lielums > 5 cm

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

### *TAXOTERE monoterapijā*

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

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

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

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

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

Neietekmējot primāro mērķa kritēriju - kopējo atbildes reakciju (32%, salīdzinot ar 25%,  $p = 0,10$ ), docetaksels palielināja laika līdz slimības progresēšanai mediānu (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām;  $p < 0,01$ ) un dzīvildzes mediānu (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem;  $p = 0,03$ ). 3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

### *TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu*

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

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

Šajā pētījumā AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, novēroja biežākus smagas neitropēnijas (90%, salīdzinot ar 68,6%), febrilas neitropēnijas (33,3%, salīdzinot ar 10%), infekciju (8%, salīdzinot ar 2,4%), caurejas (7,5%, salīdzinot ar 1,4%), astēnijas (8,5%, salīdzinot ar 2,4%) un sāpju (2,8%, salīdzinot ar 0%) gadījumus. No otras puses, AC kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AT kombināciju, novēroja biežākus smagas anēmijas (15,8%, salīdzinot ar 8,5%) gadījumus un, turklāt, biežākus smagas kardiotoksicitātes gadījumus: sastrēguma sirds mazspēju (3,8%, salīdzinot ar 2,8%), absolūtu KKFIF samazināšanos par  $\geq 20\%$  (13,1%, salīdzinot ar 6,1%), absolūtu KKFIF samazināšanos par  $\geq 30\%$  (6,2%, salīdzinot ar 1,1%). Toksicitātes izraisītus nāves gadījumus novēroja 1 pacientei AT kombinācijas gadījumā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC kombinācijas gadījumā (1 - sakarā ar septisku šoku un 3 - sakarā ar sastrēguma sirds mazspēju). Abos gadījumos dzīves kvalitātes, ko vērtēja pēc EORTC anketas, rādītāji ir salīdzināmi un stabili gan terapijas, gan novērošanas laikā.

#### TAXOTERE kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts dziedera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastātiskas slimības ķīmijterapiju. 186 pacientes randomizēja docetaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences in situ hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

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

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

<sup>1</sup>Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, pacienti, kuriem nozīmēta ārstēšana)

<sup>2</sup> Aprēķinātā dzīvildzes mediāna

#### TAXOTERE kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientes ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientēm randomizēti nozīmēja docetakselu ( $75 \text{ mg/m}^2$  1 stundu ilgās intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu ( $1250 \text{ mg/m}^2$  divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). 256 pacientēm randomizēti nozīmēja tikai docetakselu ( $100 \text{ mg/m}^2$  1 stundu ilgās intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ( $p = 0,0126$ ). Dzīvildzes mediāna grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacienšu grupā (pētnieka vērtējums) bija



41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ( $p = 0,0058$ ). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ( $p < 0,0001$ ). Laika līdz progresēšanai mediāna bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

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

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet atbildes reakcijas ilguma mediāna – 26,1 nedēļa.

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

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

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

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

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

Sekundārie mērķa kritēriji ietver sāpju izmaiņas, kopējo dzīves kvalitātes vērtējumu pēc *EuroQoL-5D*, plaušu vēža simptomu skalas un vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc Karnovska (*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 līdzvērtīga, ne arī zemāka efektivitāte nav pierādīta.

### Priekšdziedzera vēzis

#### Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

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

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

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

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

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

<sup>†</sup> stratificēts *log rank* tests

\*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175

\*\*PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

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

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

### Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

#### *STAMPEDE pētījums*

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

- standarta aprūpe + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši.

1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

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

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

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

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

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

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

### CHAARTED pētījums

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

- ADT + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

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

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

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

Mērķa kritērijs	Docetaksels +ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība <sup>a</sup>	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība*	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
Laiks līdz kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vēzim <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai <sup>c</sup>		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

\* p - vērtība aprakstīšanai.

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

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

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

### Kuņģa adenokarcinoma

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

### Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

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

\*Nestratificēts *log rank* tests

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

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

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

### Galvas un kakla vēzis

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

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

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>Docetaksels + Cis+5-FU n = 177</b>	<b>Cis+5-FU n = 181</b>
Dzīvildzes bez progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-vērtība	0,0042	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p- vērtība	0,0128	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95% TI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- vērtība	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95% TI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- vērtība	0,006	
Atbildes reakcijas ilguma uz ķīmijterapiju ± staru terapiju mediāna (mēneši) (95% TI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Riska attiecība (95% TI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p- vērtība	0,0457	

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

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

\*\*Logrank tests

\*\*\* Chi-kvadrāta tests

*Dzīves kvalitātes raksturlielumi*

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

*Klīniskā ieguvuma raksturlielumi*

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

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

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



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

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>Docetaksels + Cis+5-FU n = 255</b>	<b>Cis+5-FU n = 246</b>
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p- vērtība	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI) ***p- vērtība	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\*nekorīgēts *log-rank* tests

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

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

NP – nav piemērojams

Pediatriiskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20 - 115 mg/m<sup>2</sup> devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda  $\alpha$ ,  $\beta$  un  $\gamma$  (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1–17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75–100 mg/m<sup>2</sup>) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

## Izkliede

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

## Eliminācija

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

## Īpašas pacientu grupas

### *Vecums un dzimums*

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

### *Aknu darbības traucējumi*

Nelielam skaitam pacientu (n = 23), 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).

### *Šķidrums aizture*

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

## Kombinēta terapija

### *Doksorubicīns*

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

### *Kapecitabīns*

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

### *Cisplatīns*

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna farmakokinētikas raksturlielumi, to ievadot drīz pēc docetaksela ievadīšanas, 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 līdzekļa farmakokinētiku.

### *Prednizons un deksametazons*

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīta prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku.

### *Prednizons*

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

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

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

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

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 80  
Bezūdens etilspirts  
Citronskābe

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

2 gadi

#### Pēc flakona atvēršanas

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturs jāizlieto uzreiz pēc flakona atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

#### Pēc pievienošanas infūzijas maisā

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

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

Pierādīts, ka pēc ieteikumiem pagatavots šķīdums infūzijām PVH nesaturošos maisos lietošanas laikā ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

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

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zaļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

7 ml stikla (I hidrolītiskā klase) flakons ar zaļu alumīnija aizbāzni un zaļu noraujamu plastmasas vāciņu satur 1 ml koncentrāta.

Vienā kastītē ir viens flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

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

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

##### Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

##### Infūziju šķīduma pagatavošana

**NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles 2 flakonos (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).**

**TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NEVAJAG iepriekš atšķaidīt ar šķīdinātāju, un tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.**

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturu jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai iepakojumu skaits pirms lietošanas uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C). Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons. Nepieciešamo TAXOTERE daudzumu paņem aseptiski, izmantojot graduētu šļirci, kam pievienota 21. izmēra adata.

**TAXOTERE 20 mg/1 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.**

Nepieciešamo TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpumu ar vienu injekciju (vienu paņēmienu) ievada 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml

(0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ja nepieciešamās docetaksela devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

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

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/003

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

Reģistrācijas datums: 1995. 27. novembris

Pārreģistrācijas datums: 2006. 24. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela trihidrāta veidā.

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 80 mg docetaksela (*docetaxelum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons koncentrāta satur 2 ml bezūdens etilspirta (1,58 g).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir gaiši dzeltens vai brūngandzeltens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Krūts dziedzera vēzis

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

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

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

TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šai slimībai.

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

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

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

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

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

### Priekšdziedzera vēzis

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

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

### Kuņģa adenokarcinoma

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

### Galvas un kakla vēzis

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

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

Docetakselu drīkst ievadīt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### Devas

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

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

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

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

Docetakselu ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

### Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar un bez metastāzēm limfmezglos adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup>

ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

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

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

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m<sup>2</sup> ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

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

#### Priekšdziedzera vēzis

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

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

##### *Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis*

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

#### Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluoruracila dienā, ko ievada 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā 5 dienas ilgi, sākot no cisplatīna infūzijas beigām. Terapija jāatkārto ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un nepieciešamā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G-KSF (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

#### Galvas un kakla vēzis

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

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)  
Neoperējama progresējoša galvas un kakla plakanšūnu vēža (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5-fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa 750 mg/m<sup>2</sup> dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.



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

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

### Devas korekcija terapijas laikā

#### Vispārēji norādījumi

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

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

#### Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

Attiecībā uz pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC shēmu), jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G-KSF. Pacientēm ar febrilu neitropēniju un/vai neitropēnisku infekciju visos nākamajos ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu

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

#### Kombinācijā ar kapecitabīnu:

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

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas gadījumi, docetaksela deva jāsamazina no 60 līdz 45 mg/m<sup>2</sup>. 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leikocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup> un

trombocītu skaits – līdz  $> 100\ 000$  šūnām/mm<sup>3</sup>. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šādas:

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

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

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

#### Īpašas pacientu grupas:

##### Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

##### Pediātriskā populācija

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

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

##### Gados vecāki pacienti

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

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

#### Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

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

Pacienti, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

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

#### Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Viszemākais neitrofilo leukocītu līmenis radās vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tas var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo leukocītu skaits atkal ir 1500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

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

### Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

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

### Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi paaugstinātas jutības reakcija pret paklitakselu, iespējams risks, ka var attīstīties paaugstinātas jutības reakcija pret docetakselu, tai skaitā smagāka paaugstinātas jutības reakcija. Docetaksela terapijas uzsākšanas laikā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

### Ādas reakcijas

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

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

### Šķidrums aizture

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

### Elpošanas traucējumi

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

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

### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri monoterapijā saņēma 100 mg/m<sup>2</sup> docetaksela un kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) koncentrācija serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un vienlaicīgi sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, smagu nevēlamu blakusparādību, tādu kā sepse, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kas var būt ar letālu

iznākumu, febrila neitropēnija, infekcijas, trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m<sup>2</sup>. Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

### Nervu sistēma

Attīstoties smagām perifērām neirotoksiskas dabas parādībām, 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.

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

Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

### Acu bojājumi

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

### Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

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

Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas jauni primāri ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Audzēja sabrukšanas sindroms

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

#### Citi norādījumi

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

Jāizvairās no vienlaicīgas docetaksela lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu un vorikonazolu) (skatīt 4.5. 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 pacientiem terapijas laikā un novērošanas periodā neattīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi. Ir novērots, ka pacientēm ar krūts vēzi ar metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

##### *Pacientes ar 4+ limfmezgliem*

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

#### Gados vecāki pacienti

##### *Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā*

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

##### *Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezistentā priekšdziedzera vēža ārstēšanai*

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo nagu bojājumu gadījumu sastopamība 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq$

10% lielāka nekā pacientiem, jaunākiem par 65 gadiem.

#### Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

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

#### Piesardzība, lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

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

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

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur 50 tilpuma % bezūdens etilspirta (alkohola), t.i., līdz 1,58 g bezūdens etilspirta vienā flakonā, kas atbilst 40 ml alus vai 17 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Jāņem vērā grūtniecēm vai mātēm, kas baro bērnu ar krūti, bērniem un augsta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Jāņem vērā iespējamā ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

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

Etilspirta daudzums šajās zālēs var ietekmēt citu zāļu darbību.

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

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

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

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

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

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

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

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

##### Grūtniecība

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

##### Barošana ar krūti

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

##### Fertilitāte

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

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

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums un šo zāļu izraisītas blakusparādības var ietekmēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.



#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

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

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m<sup>2</sup> un 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselu monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski svarīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);
- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski svarīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4) un COSTART terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; dienu skaita līdz zemākajam neitrofilo leukocītu līmenim mediāna bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnas/mm<sup>3</sup>) ilguma mediāna bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem.

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

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

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

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

### Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti sākas dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākuma, un to smaguma pakāpe parasti ir viegla vai vidēja. Visbiežāk aprakstītie simptomi ir piesārtums, 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 neirotoksicitātes izpausmēm, preparāta devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vieglu vai vidēji smagu neirosensoru simptomu izpausmes raksturojas 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 krūmīm. Izsitumi bieži saistīti ar niezi. Izsitumi parasti radās nedēļu pēc docetaksela infūzijas. Retāk aprakstīti arī smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagas nagu slimības raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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 vidēnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags: 0,2%); Sāpes vēderā (smagas: 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga: 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Ādas reakcijas (G3/4: 5,9%); Nagu bojājumi (smagi: 2,6%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (smaga: 1,4%)	Artralģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%) Astēnija (smaga: 11,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā; Nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (< 5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (< 4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (< 3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (< 2%)	

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

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

### Ādas un zemādas audu bojājumi

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

### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); Anēmija (G3/4: 10,8%); Trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar dokсорubicīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febrila neitropēnija; Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,4%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja; Aritmija (ne smaga)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5%); Stomatīts (G3/4: 7,8%); Caureja (G3/4: 6,2%); Vemšana (G3/4: 5%); Aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (smagi: 0,4%); Ādas reakcijas (ne smagas)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (smaga: 8,1%); Šķidrums aizture (smaga: 1,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā	
Izmeklējumi		G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%); G3/4 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); Vemšana (G3/4: 7,6%); Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

#### *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, salīdzinot ar 22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot pa 100 mg/m<sup>2</sup>, 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 sepse sastopamība (23%, salīdzinot ar 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

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

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: < 1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); Anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: < 1%); Parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopēcija (G3/4: 6%); Nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; Eritematozi izsitumi (G3/4 < 1%); Nagu krāsas izmaiņas; Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letargija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)



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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); Aizdusa (G3/4: 0,6%); Klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); Caureja (G3/4: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidruma aizture (smaga: 0,6%)	

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3-4: 12%); Anēmija; Febrila neitropēnija (G3-4: 15%)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3-4: 1%)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Cukura diabēts (G3-4: 1%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs (G3: 1%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (≥G3: 2%) <sup>a</sup> ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (G3: 1%); Klepus (G3: 0%); Augšējo elpceļu infekcija (G3: 1%)	Faringīts (G3: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3: 3%); Stomatīts (G3: 0%); Aizcietējums (G3: 0%); Slikta dūša (G3: 1%); Dispepsija; Sāpes vēderā (G3: 0%); Meteorisms	Vemšana (G3: 1%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3: 3%) <sup>a</sup> ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Letarģija (G3-4: 2%); Gripai līdzīgi simptomi (G3: 0%); Astēnija (G3: 0%); Šķidrums aizture	Drudzis (G3: 1%); Mutes kandidoze; Hipokalcēmija (G3: 0%); Hipofosfatēmija (G3-4: 1%); Hipokaliēmija (G3: 0%);

<sup>a</sup> No GETUG AFU15 pētījuma

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

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģībonis (G3/4: 0%); neirotoksicitāte (G3/4: 0%); miegainība (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiskā tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša: <3%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4: 0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

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

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

GEICAM9085 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

### *Sirds funkcijas traucējumi*

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

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

### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

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

### *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības*

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

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

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

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

Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

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

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūska nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Limfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās limfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%)

un 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

*Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms.*

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 43 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas perioda laikā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm (0,3%) un vienai no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 pacientēm TAC grupā. FAC grupā pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

*Ar neitropēniju saistītas komplikācijas*

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; Infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); Neitropēnija (G4: 83,2%); Trombocitopēnija (G4: 8,8%); Febrila neitropēnija.	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)
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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

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

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4:6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot 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 (G3/4Aritmija (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%)	

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidrums aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Palielināta ķermeņa masa	

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi /sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4: 0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%) Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%) Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	



<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidrums aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

Pēcreģistrācijas pieredze:

*Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotālos klīniskajos pētījumos pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Ir aprakstīts kaulu smadzeņu darbības nomākums un citas hematoloģiskas dabas nevēlamas blakusparādības. Ziņots par diseminētu intravazālu koagulopātiju (DIK), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

*Imūnās sistēmas traucējumi*

Ziņots par dažiem anafilaktiska šoka gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

*Nervu sistēmas traucējumi*

Retos gadījumos novēroti ar docetaksela ievadīšanu saistīti krampji vai pārejošs samaņas zudums. Šīs reakcijas dažkārt novēro preparāta ievadīšanas laikā.

*Acu bojājumi*

Ļoti reti ir aprakstīti pārejoši redzes traucējumi (fotopsijas, mirgošana, skotomas), kas parasti radās preparāta infūzijas laikā un bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tie bija atgriezeniski un pārgāja pēc infūzijas pārtraukšanas. Ļoti reti ir aprakstīta acu asarošana kopā ar konjunktivītu vai bez tā asaru kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārliedza asarošana. Ziņots par cistoīdas makulāras tūskas (CMT) gadījumiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem.

*Ausu un labirinta bojājumi*

Retos gadījumos ziņots par ototoksicitāti, dzirdes traucējumiem un/vai dzirdes zudumu.

*Sirds funkcijas traucējumi*

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Ir aprakstīti kambaru aritmijas, ieskaitot kambaru tahikardiju (biežums nav zināms), gadījumi (dažreiz ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijās ar citām zālēm, ieskaitot doksorubicīnu, 5-fluoruracilu un/vai ciklofosfamīdu.

#### *Asinsvadu sistēmas traucējumi*

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

#### *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*

Ļoti reti ir aprakstīti akūta respiratorā distresa sindroma, intersticiālas pneimonijas/pneimonīta, intersticiālas plaušu slimības, plaušu fibrozes un elpošanas mazspējas (dažreiz ar letālu iznākumu) gadījumi. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem staru terapiju, retos gadījumos ziņots par staru terapijas izraisītu pneimonītu.

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms). Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā. Reti aprakstīts *ileuss* un zarnu nosprostojums.

#### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Ļoti reti ir aprakstīts hepatīts, dažreiz letāls, galvenokārt pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem.

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiformae*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriska limfātiskā tūska. Ziņots par neatgriezeniskas alopēcijas (biežums nav zināms) gadījumiem.

#### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

Ziņots par nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju. Apmēram 20% šo gadījumu nebija akūtas nieru mazspējas riska faktoru, piemēram, vienlaicīgi netika lietotas nefrotoksiskas zāles un nebija kuņģa-zarnu trakta traucējumu.

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Ir novērota atkārtota reakcija injekcijas vietā (ādas reakcijas atkārtotāšanās agrākas ekstravazācijas vietā pēc docetaksela ievadīšanas citā vietā), kas attīstījās iepriekšējās ekstravazācijas vietā (biežums nav zināms). Šķidruma aizture nav bijusi saistīta ar akūtu oligūriju vai hipotensijas gadījumiem. Retos gadījumos novērota dehidratācija un plaušu tūska.

#### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju. Novērota hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija, parasti saistībā ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem un īpaši ar caureju. Ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, kas var būt letāls (biežums nav zināms).

#### *Skeleta-muskuļu sistēmas traucējumi*

Pēc docetaksela lietošanas ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā dzīvībai svarīgās 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. Var veikt citus atbilstošus simptomātiskus pasākumus, ja nepieciešams.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

#### Darbības mehānisms

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis, kas veicina tubulīna apvienošanās stabilos mikrokanālos un inhibē to šķelšanos, kā rezultātā izteikti samazinās brīvā tubulīna daudzums. Docetaksela saistība ar mikrokanāliem protošķiedru daudzumu neietekmē.

*In vitro* docetaksels pārtrauc mikrotubulu tīklu šūnās, kas ir būtiski šūnu vitālajām mitotiskajām un starpfāzes funkcijām.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās 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 ģēnu. *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

*TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija*

Pacientes ar operējamu krūts dziedzera vēzi ar metastāzēm limfmezglos (TAX 316)

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedzera vēzi un KPS 80% 18 – 70 gadu vecumā. Pēc stratifikācijas atbilstoši pozitīvo limfmezglu skaitam (1 – 3, 4+), 1491 pacienti randomizēja docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup> lietošanai 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšanas (TAC grupa) vai 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna ievadīšanai, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup>

ciklofosfamīda ievadīšana (FAC grupa). Abas shēmas lietoja ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgās infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G-KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kurām radās komplikēta neitropēnija (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai infekcija). TAC grupas pacientes saņēma antibakteriālu terapiju profilaksei, lietojot 500 mg ciprofloksacīna iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu preparātu. Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar pozitīviem estrogēnu un/vai progesterona receptoriem saņēma 20 mg tamoksifēna dienā līdz 5 gadiem ilgi. Adjuvantu staru terapiju nozīmēja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacienšu, kas saņēma TAC, un 72% pacienšu, kas saņēma FAC. Tika veiktas divas starpanalīzes un viena galīgā analīze. Pirmā starpanalīze bija plānota trīs gadus pēc datuma, kad pētījumā būs iesaistīta puse nepieciešamā pacienšu skaita. Otrā starpanalīze tika veikta pēc kopumā 400 gadījumiem, kad novērota dzīvildze bez slimības progresēšanas. Līdz ar to novērošanas ilguma mediāna bija 55 mēneši. Galīgā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija sasniegušas savu 10. gada novērošanas vizīti (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas saistīts notikums vai ja viņu novērošana agrāk nebija pārtraukta). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS), bet sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze.

Galīgā analīze tika veikta ar faktisko novērošanas perioda mediānu 96 mēneši. Tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami labāka. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC, samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi 39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t. i., par 6% samazinājās absolūtais risks ( $p = 0,0043$ ). Lietojot TAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās arī kopējā dzīvildze (salīdzinājumā ar FAC, attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69% gadījumu), t. i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ( $p=0,002$ ). Tā kā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas un kopējo dzīvildzi, 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.

Kopumā pētījuma rezultāti apliecināja pozitīvu ieguvuma un riska attiecību, lietojot TAC salīdzinājumā ar FAC.

Ar TAC ārstēto pacienšu apakšgrupas analizēja atbilstoši prospektīvi noteiktiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem:

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Riska attiecība*	95% TI	Dzīvildze bez slimības pazīmēm		Kopējā dzīvildze	
				p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
<b>Pozitīvo limfmezglu skaits</b>							
Kopā	745	0,80	0,68 – 0,93	0,0043	0,74	0,61 – 0,90	0,0020
1 – 3	467	0,72	0,58 – 0,91	0,0047	0,62	0,46 – 0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70 – 1,09	0,2290	0,87	0,67 – 1,12	0,2746

\*riskā attiecība mazāka par 1 liecina, ka TAC ir saistīts ar ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm un ilgāku kopējo dzīvildzi, salīdzinot ar FAC

#### Pacientes ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (GEICAM 9805)

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta TAXOTERE lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedera vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar *St. Gallen* 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta

histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. - 3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m<sup>2</sup> lielu TAXOTERE devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> lielas doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m<sup>2</sup> lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> liela fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. TAXOTERE tika ievadīts vienu stundu ilgās infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G-KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G-KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

Tika veikta viena primārā analīze un viena atjaunotā analīze. Primārā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija novērotas ilgāk par 5 gadiem (novērošanas laika mediāna 77 mēneši). Atjaunotā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija piedalījušās 10 gadu (novērošanas laika mediāna 10 gadi un 5 mēneši) novērošanas vizītē (ja vien nebija dzīvildze bez slimības progresēšanas vai novērošana iepriekš netika pārtraukta). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS) bija primārais mērķa kritērijs un kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) bija sekundārais mērķa kritērijs.

Novērošanas laika mediānā - 77 mēnešos - tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām pacientēm, ar TAC ārstētajām pacientēm par 32% samazinājās recidīva risks (risika attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Novērošanas laika mediānā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētām pacientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar pacientēm, kas ārstētas ar FAC (risika attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Novērošanas laika mediānā – 77 mēnešos - TAC grupā bija lielāka kopējā dzīvildze (OS – overall survival) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām pacientēm bija par 24% mazāks nāves risks (risika attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26), p = 0,29). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās. Novērošanas laika mediānā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām pacientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar pacientēm, ko ārstēja ar FAC (risika attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)). Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

Pozitīva ieguvuma un risika attiecība TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu, palika nemainīga.

Ar TAC ārstētās pacientes tika analizētas primārā analīzē (novērošanas laika mediāna 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm, pētot krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos  
(Ārstētās grupas analīzes rezultāti)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska attiecība*	95 % TI
<b>Kopā</b>	539	0,68	0,49 - 0,93
<b>1. vecuma grupa</b>			
< 50 gadi	260	0,67	0,43 - 1,05
≥ 50 gadi	279	0,67	0,43 - 1,05
<b>2. vecuma grupa</b>			
< 35 gadiem	42	0,31	0,11 - 0,89
≥ 35 gadiem	497	0,73	0,52 - 1,01
<b>Hormonreceptoru statuss</b>			
Negatīvs	195	0,7	0,45 - 1,1
Pozitīvs	344	0,62	0,4 - 0,97
<b>Audzēja lielums</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43 - 1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45 - 1,04
<b>Histoloģiskā pakāpe</b>			
1. pakāpe (tostarp arī nevērtētās pakāpes)	64	0,79	0,24 - 2,6
2. pakāpe	216	0,77	0,46 - 1,3
3. pakāpe	259	0,59	0,39 - 0,9
<b>Menopauzes statuss</b>			
Pirms menopauzes	285	0,64	0,40 - 1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47 - 1,12

\*riska attiecība (TAC/FAC), kas mazāka par 1, norāda, ka TAC lietošana ir saistīta ar lielāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm nekā FAC lietošana.

Tika veikta pētnieciska apakšgrupu analīze par dzīvildzi bez slimības pazīmēm pacientēm (ITT populācijā), kuras atbilda 2009. g. *St. Gallen* ķīmijterapijas kritērijiem. Turpmāk parādīti rezultāti

	TAC (n = 539)	FAC (n = 521)	Riska attiecība (TAC/FAC) (95% TI)	p vērtība
<b>Apakšgrupas</b>				
Atbilst relatīvajām ķīmijterapijas indikācijām <sup>a</sup>				
Nē	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Jā	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

<sup>a</sup> ER/PR negatīvs vai 3. pakāpes vai audzēja lielums > 5 cm

Aprēķinot riska attiecību, tika izmantots Koksas proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.

### *TAXOTERE monoterapijā*

Ir veikti divi randomizēti III fāzes salīdzinoši docetaksela pētījumi, kas ietvēra 326 un 392 pacientes ar krūts dziedera vēzi, kas bija neveiksmīgi ārstētas attiecīgi ar alkilējošajiem un antraciklīna grupas preparātiem. Pacientes ar trīs nedēļu intervālu saņēma ieteikto preparāta devu – 100 mg/m<sup>2</sup>.

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā, p = 0,38) vai laiku līdz progresēšanai (27 nedēļas docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā, p = 0,54), docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (52%, salīdzinot ar 37%, p = 0,01) un saīsina laika periodu līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas, salīdzinot ar 23 nedēļām, p = 0,007). Trim pacientēm (2%), kas saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidrumsa aizturi, kamēr 15 pacientēm (9%), kas saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoxicitāti (trīs nāvējošas sirds mazspējas gadījumi).

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar antraciklīna grupas preparātiem, docetakselu salīdzināja ar mitomicīna C un vinblastīna kombināciju (12 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 6 nedēļām un 6 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām). Docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (33%, salīdzinot ar 12%, p < 0,0001), pagarina laika periodu līdz progresēšanai (19 nedēļas, salīdzinot ar 11 nedēļām, p = 0,0004) un palielina kopējo dzīvildzi (11 mēneši, salīdzinot ar 9 mēnešiem, p = 0,01).

Šo divu III fāzes pētījumu laikā novērotais docetaksela drošuma profils atbilst II fāzes pētījumu laikā novērotajam drošuma profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu TAXOTERE monoterapiju 100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> 3 stundu ilgas infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro rezultātu, kopējo atbildes reakciju (32%, salīdzinot ar 25%, p = 0,10), docetaksels palielināja laika līdz slimības progresēšanai mediānu (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām; p < 0,01) un dzīvildzes mediānu (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem; p = 0,03).

3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

### *TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu*

Ir veikts viens plašs randomizēts III fāzes pētījums, kas ietvēra 429 pacientes ar metastātisku audzēju, kas iepriekšēju terapiju nebija saņēmušas. Izmantoja doksorubicīnu (50 mg/m<sup>2</sup>) kopā ar docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT kombinācija), ko salīdzināja ar doksorubicīna (60 mg/m<sup>2</sup>) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC kombinācija). Abus ievadīšanas režīmus izmantoja ik pēc trīs nedēļām.

- AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, laika periods līdz progresēšanai (TTP) bija ievērojami ilgāks, p = 0,0138. Laika līdz progresēšanai mediāna bija 37,3 nedēļas (95% TI: 33,4 - 42,1) AT kombinācijas gadījumā un 31,9 nedēļas (95% TI: 27,4 - 36,0) – AC kombinācijas gadījumā.
- Kopējais atbildes reakcijas rādītājs AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, bija ievērojami augstāks, p = 0,009. Kopējā atbildes reakcija AT kombinācijas gadījumā bija 59,3% (95% TI: 52,8 - 65,9), salīdzinot ar AC kombināciju, kad kopējā atbildes reakcija bija 46,5% (95% TI: 39,8 - 53,2).

Šajā pētījumā AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, novēroja biežākus smagas neitropēnijas (90%, salīdzinot ar 68,6%), febrilas neitropēnijas (33,3%, salīdzinot ar 10%), infekciju (8%, salīdzinot ar 2,4%), caurejas (7,5%, salīdzinot ar 1,4%), astēnijas (8,5%, salīdzinot ar 2,4%) un sāpju (2,8%, salīdzinot ar 0%) gadījumus. No otras puses, AC kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AT kombināciju, novēroja biežākus smagas anēmijas (15,8%, salīdzinot ar 8,5%) gadījumus un, turklāt, biežākus smagas kardiotoxicitātes gadījumus: sastrēguma sirds mazspēju (3,8%, salīdzinot ar 2,8%), absolūtu KKIF samazināšanos par  $\geq 20\%$  (13,1%, salīdzinot ar 6,1%), absolūtu KKIF samazināšanos par  $\geq 30\%$  (6,2%, salīdzinot ar 1,1%). Toksicitātes izraisītus nāves gadījumus novēroja 1 pacientei AT kombinācijas gadījumā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC kombinācijas gadījumā (1 – sakarā ar septisku šoku un 3 – sakarā ar sastrēguma sirds mazspēju).

Abos gadījumos dzīves kvalitātes, ko vērtēja pēc EORTC anketas, rādītāji ir salīdzināmi un stabili gan terapijas, gan novērošanas laikā.

#### TAXOTERE kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts dziedzeru vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastātiskas slimības ķīmijterapiju. 186 pacientes randomizēja docetaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences in situ hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu <sup>1</sup> n = 92	Docetaksels <sup>1</sup> n = 94
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (9,2 – 15,0)	5,1 (4,4 – 6,2)
TTP mediāna (mēneši) (95% TI)	10,6 (7,6 – 12,9)	5,7 (5,0 – 6,5)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6 – 28,9)

TTP = laiks līdz progresēšanai; “ne” nozīmē, ka to nevar aprēķināt vai tas vēl nebija sasniegts.

<sup>1</sup>Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, pacienti, kuriem nozīmēta ārstēšana)

<sup>2</sup>Aprēķinātā dzīvildzes mediāna

#### TAXOTERE kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientes ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzeru vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientēm randomizēti nozīmēja docetakselu ( $75 \text{ mg/m}^2$  1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu ( $1250 \text{ mg/m}^2$  divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). 256 pacientēm randomizēti nozīmēja tikai docetakselu ( $100 \text{ mg/m}^2$  1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ( $p = 0,0126$ ). Dzīvildzes mediāna grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais



objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacienšu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai docetakselu ( $p = 0,0058$ ). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ( $p < 0,0001$ ). Laika līdz progresēšanai mediāna bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

*Pacienti, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju kopā ar staru terapiju vai bez tās*

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laika periods līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%).

Pacientiem, ko ārstēja ar docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ( $p < 0,01$ ), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ( $p < 0,01$ ), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ( $p = 0,06$ ) vai staru terapijas ( $p < 0,01$ ).

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet atbildes reakcijas ilguma mediāna – 26,1 nedēļa.

*TAXOTERE kombinācijā ar platīna grupas preparātiem pacientiem, kuri ķīmijterapiju iepriekš nav saņēmuši*

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacientiem ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, randomizēti nozīmēja vienu no sekojošiem terapijas režīmiem: docetaksels (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6 mg/ml·min) 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m<sup>2</sup>, pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, laika līdz slimības progresēšanai mediānu un atbildes reakcijas rādītāju divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais mērķa kritērijs):			
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	11,3	10,1	Riska attiecība: 1,122 [97,2% TI: 0,937; 1,342]*
1 gada dzīvildze (%)	46	41	Terapijas atšķirība: 5,4% [95% TI: -1,1; 12,0]
2 gadu dzīvildze (%)	21	14	Terapijas atšķirība: 6,2% [95% TI: 0,2; 12,3]
Laika līdz slimības progresēšanai mediāna (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

\* : Koriģēts daudzkārtējiem salīdzinājumiem un pielāgots stratifikācijas faktoriem (slimības stadija un terapijas veikšanas reģions), pamatojoties uz vērtējamo pacientu grupu.

Sekundārie mērķa kritēriji ietver sāpju izmaiņas, kopējo dzīves kvalitātes vērtējumu pēc *EuroQoL-5D*, plaušu vēža simptomu skalas un *Vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc Karnovska (Karnofsky performance status)* pārmaiņas. Šo mērķa kritēriju rezultāti apstiprina primāro mērķa kritēriju rezultātus.

Docetaksela/ karboplatīna kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar references terapijas režīmu ar VCis, ne līdzvērtīga, ne arī zemāka efektivitāte nav pierādīta.

### Priekšdziedzera vēzis

#### Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu metastātisku priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā daudzcentru III fāzes pētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS  $\geq 60$  tika randomizēti sekojošās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m<sup>2</sup> vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas.
- mitoksantrons 12 mg/m<sup>2</sup> katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;

Visās trīs grupās ilgstoši lietoja kombināciju ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā.

Pacientiem, kuri terapijā saņēma docetakselu katru trešo nedēļu, tika pierādīta būtiski garāka kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar pacientiem, kuri terapijā saņēma mitoksantronu. Dzīvildzes pagarināšanās docetaksela iknedēļas grupā nebija statistiski būtiska salīdzinājumā ar mitoksantrona kontroles grupu. Efektivitātes galarezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti sekojošā tabulā:

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	335	334	337
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	18,9	17,4	16,5
95% TI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Riska attiecība	0,761	0,912	--
95% TI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
p - vērtība <sup>†</sup>	0,0094	0,3624	--
Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas rādītājs (%)	45,4	47,9	31,7
95% TI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
p - vērtība*	0,0005	< 0,0001	--
Pacientu skaits	153	154	157
Sāpju atbildes reakcijas rādītājs (%)	34,6	31,2	21,7
95% TI	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
p - vērtība*	0,0107	0,0798	--
Pacientu skaits	141	134	137
Audzēja atbildes reakcijas rādītājs (%)	12,1	8,2	6,6
95% TI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 – 12,1)
p - vērtība*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup> stratificēts *log rank* tests

\*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175

\*\*PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Ņemot vērā, ka, lietojot docetakselu katru nedēļu, drošuma profils ir labāks nekā lietojot docetakselu ik pēc 3 nedēļām, iespējams, ka noteiktam skaitam pacientu docetaksela lietošana katru nedēļu var būt lietderīga.

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

### Kuņģa adenokarcinoma

#### Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

##### *STAMPEDE pētījums*

Vienlaicīgi ar standarta aprūpi (ADT) ievadīta docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar augsta riska lokāli progresējošu vai metastātisku hormonjutīgu piekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā, daudzcentru, vairāku grupu, vairāku posmu (multi-arm multi-stage - *MAMS*) pētījumā ar nepārtrauktu II/III fāzes dizainu (STAMPEDE – MRC PR08). Interesējošajās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 1776 vīriešu dzimuma pacienti:

- standarta aprūpe + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši.

1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai standarta aprūpes grupā; pievienojot docetakselu standarta aprūpei, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 19 mēnešiem (RA = 0,76, 95% TI = 0,62-0,92, p=0,005).

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un standarta aprūpi pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (STAMPEDE)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + standarta aprūpe	Tikai standarta aprūpe
Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi skaits	362	724
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	62	43
95% TI	51-73	40-48
Koriģēta riska attiecība	0,76	
95% TI	(0,62-0,92)	
p - vērtība <sup>a</sup>	0,005	
Dzīvildze bez neveiksmes <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,4	12
95% TI	16,8-25,2	9,6-12
Koriģēta riska attiecība	0,66	
95% TI	(0,57-0,76)	
p - vērtība <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> p - vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hromoterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

<sup>b</sup> Dzīvildze bez neveiksmes: laiks no randomizācijas līdz pirmajam pierādījumam par vismaz vienu bioķīmisko neveiksmi (definēta kā PSA līmeņa paaugstināšanās par 50%, salīdzinot ar minimālo vērtību 24 nedēļu laikā, un virs 4 ng/ml, ko apstiprina atkārtotas analīzes vai ārstēšana); progresēšana vai nu vietēji, limfmezglos, vai arī distāli metastazējoties; ar skeletu saistīts notikums; vai nāve no priekšdziedzera vēža.

### CHAARTED pētījums

Androgēnu deprivācijas terapijas (ADT) sākumā lietota docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā III fāzes daudzcentru pētījumā (CHAARTED). Divās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 790 vīriešu dzimuma pacienti:

- ADT + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

Kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai ADT grupā; pievienojot docetakselu ADT, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 13,6 mēnešiem (risku attiecība (RA) = 0,61, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Efektivitātes rezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela un ADT efektivitāte, ārstējot pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (CHAARTED)

Mērķa kritērijs	Docetaksels +ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība <sup>a</sup>	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vāzīm <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai <sup>c</sup>		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

\* p - vērtība aprakstīšanai.

\*\* PSA atbildes reakcija: priekšdziedzera specifiskā antigēna atbildes reakcija: PSA līmenis < 0,2 ng/ml, ko nosaka divos secīgos mērījumos ar vismaz 4 nedēļu starplaiku.

<sup>b</sup> Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vāzīm = laiks no randomizācijas līdz PSA līmeņa paaugstināšanās brīdim vai līdz klīniskai progresēšanai (piemēram, simptomātisku metastāžu kaulos pieaugums, progresēšana saskaņā ar Atbildes Reakcijas Izvērtēšanas Kritērijiem norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST*) vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu), atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

<sup>c</sup> Laiks līdz klīniskai progresēšanai = laiks no randomizācijas līdz klīniskai progresēšanai (t.i., metastāžu kaulos simptomu pastiprināšanās; progresēšana saskaņā ar RECIST; vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu).

Tika veikts daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastātisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši metastātiskas slimības ķīmijterapiju. Kopumā 445 pacienti ar KPS > 70 tika ārstēti vai nu ar docetakselu (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) kombinācijā ar cisplatīnu (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un 5-fluoruracilu (F) (750 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas ilgi) vai cisplatīnu (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un 5-fluoruracilu (1000 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas ilgi). Terapijas cikla ilgums bija 3 nedēļas TCF grupai un 4 nedēļas CF grupai. Ciklu skaita uz pacientu mediāna bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz progresēšanai (TTP). Progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1% un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

#### Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
TTP mediāna (mēneši) (95% TI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Riska attiecība (95% TI)	1,473 (1,189 – 1,825)	
*p-vērtība	0,0004	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	9,2 (8,38 – 10,58)	8,6 (7,16 – 9,46)
2 gadu vērtējums (%)	18,4	8,8
Riska attiecība (95% TI)	1,293 (1,041 – 1,606)	
*p-vērtība	0,0201	
Kopējā atbildes reakcija (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-vērtība	0,0106	
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9

\*Nestratificēts log-rank tests

Apakšgrupu (pēc vecuma, dzimuma un rases) analīzes liecināja par labu TCF grupai, salīdzinot ar CF grupu.

Dzīvildzes papildus analīzes, ko veica ar novērošanas perioda mediānu 41,6 mēneši, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārkumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārkums pār CF.

Kopumā dzīves kvalitātes (QoL) un klīniskā ieguvuma rezultāti liecināja par izteiktāku uzlabošanu TCF grupā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar TCF, bija ilgāks laiks līdz galējas vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās brīdim par 5% atbilstoši QLQ-C30 anketai (p = 0,0121) un ilgāks laiks līdz galējas Karnofska funkcionālā stāvokļa (*Karnofsky performance status*) pasliktināšanās (p = 0,0088) brīdim, salīdzinot ar CF ārstētiem pacientiem.

#### Galvas un kakla vēzis

- Indukcijas ķīmijterapija, km seko staru terapija (TAX 323)  
Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši PVO

klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) saņēma docetakselu (T) 75 mg/m<sup>2</sup> un pēc tam cisplatīnu (P) 75 mg/m<sup>2</sup>, un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 750 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par  $\geq 25\%$ ) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par  $\geq 25\%$  vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli-reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy – 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66 – 70 Gy), vai paātrinātās/hiperfracionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfracionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija – pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem – ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez progresēšanas (PFS) – TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā –  $p = 0,0042$  (PFS mediāna: attiecīgi 11,4, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem) ar novērošanas laika mediānu 33,7 mēneši. Kopējā dzīvildzes mediāna TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (OS mediāna: attiecīgi 18,6, salīdzinot ar 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos,  $p = 0,0128$ . Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Dzīvildzes bez progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p- vērtība	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95% TI) ***p- vērtība	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Atbildes reakcijas ilguma uz ķīmijterapiju ± staru terapiju mediāna (mēneši) (95% TI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 5-FU

\*Cox modelis (koriģējot attiecībā uz primāro audzēja lokalizāciju, T un N klīniskajām stadijām un PSWHO)

\*\*Logrank tests

\*\*\* Chi-kvadrāta tests

*Dzīves kvalitātes raksturlielumi*

TPF ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgi mazāku vispārējā veselības punktu skaita samazinājumu nekā tiem, kurus ārstēja ar PF (p = 0,01, izmantojot EORTC QLQ-C30 skalas).

*Klīniskā ieguvuma raksturlielumi*

Vispārējā stāvokļa skalas galvas un kakla (PSS-HN) apakšskalas, kas izstrādāta, lai noteiktu runas saprotamību, spēju ēst publiskā vietā un diētas atbilstību normai, rezultāti TPF grupā bija daudz labāki nekā PF grupā.

Laika mediāna līdz pirmajam vispārējā stāvokļa pasliktināšanās brīdim pēc PVO novērtējuma TPF grupā bija daudz lielāka nekā PF grupā. Sāpju intensitātes punktu skaits ārstēšanas laikā uzlabojās abās grupās, kas liecina par adekvātu pretsāpju terapiju.



- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)  
Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēts vienā no divām grupām. Pētījuma populācija ietvēra pacientus ar tehniski nerezecējamu audzēju, pacientus ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un pacientus, kuru terapijas mērķis bija orgāna saglabāšana. Efektivitātes un drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m<sup>2</sup> intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT). Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests,  $p = 0,0058$ ), nekā lietojot PF (OS mediāna: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēneši), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riska attiecība (HR) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), kopējā novērošanas laika mediāna 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un PFS mediānas uzlabošanos par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, HR bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; *log-rank* tests  $p = 0,004$ . Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>Docetaksels + Cis+5-FU n = 255</b>	<b>Cis+5-FU n = 246</b>
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Riska attiecība: (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vērtība	0,070	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vērtība	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 5-FU

\*nekorīgēts *log-rank* tests

\*\*nekorīgēts *log-rank* tests, nekorīgēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

\*\*\* *Chi*-kvadrāta tests, nekorīgēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

NP – nav piemērojams

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt TAXOTERE pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās, ārstējot krūts dziedzeru vēzi, prostatas vēzi, kuņģa karcinomu un galvas un kakla vēzi, izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20 – 115 mg/m<sup>2</sup> devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda  $\alpha$ ,  $\beta$  un  $\gamma$  (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1–17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75–100 mg/m<sup>2</sup>) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

## Izkliede

Pēc 100 mg/m<sup>2</sup> devas, kas ievadīta vienu stundu ilgās infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·µg/ml. Vidējās kopējā organisma klīrensa un izkļedes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m<sup>2</sup> un 113 l. Kopējā organisma klīrensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

## Eliminācija

Ar <sup>14</sup>C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža slimniekiem. Docetaksels pēc oksidatīviem tā strukturā ietilpstošās terciārās butilēstera grupas vielmaiņas procesiem, kuros iesaistīts citohroms P450, septiņu dienu laikā no organisma izdalās gan ar urīnu, gan ar fēcēm. Aprēķināts, ka ar urīnu un fēcēm izdalās attiecīgi 6% un 75% ievadītā radioaktīvā izotopa daudzuma. Aptuveni 80% radioaktīvā izotopa, kas izdalīts no fēcēm, ir izvadīts pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais vielmaiņas produkts, trīs neaktīvi vielmaiņas produkti nelielā daudzumā un ļoti mazs daudzums preparāta neizmainītā veidā.

## Īpašas pacientu grupas

### *Vecums un dzimums*

Docetaksela farmakokinētikas atkarība no pacientu grupām ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzamie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tam, kas bija gaidāms I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

### *Aknu darbības traucējumi*

Nelielam skaitam pacientu (n = 23), 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).

### *Šķidrums aizture*

Pacientiem ar vieglu vai vidējas smaguma pakāpes šķidrums aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidrums aizturi dati nav pieejami.

## Kombinēta terapija

### *Doksorubicīns*

Izmantojot kombinēto terapiju, docetaksels doksorubicīna klīrensu un doksorubicinola (doksorubicīna vielmaiņas produkta) koncentrāciju plazmā neietekmē. Vienlaikus lietošana docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda farmakokinētiku neietekmēja.

### *Kapecitabīns*

I fāzes pētījumos, kuros vērtēja, kā kapecitabīns ietekmē docetaksela farmakokinētiku un kā docetaksels ietekmē kapecitabīna farmakokinētiku, ne kapecitabīns docetaksela, ne docetaksels 5'-DFUR (nozīmīgākā kapecitabīna vielmaiņas produkta) farmakokinētikas parametrus (C<sub>max</sub> un AUC) neietekmēja.

### *Cisplatīns*

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna farmakokinētikas raksturlielumi, to ievadot drīz pēc docetaksela ievadīšanas, 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 līdzekļa farmakokinētiku.

### *Prednizons un deksametazons*

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīta prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku.

### *Prednizons*

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Ir pierādīts, ka docetaksels ar aneigēna mehānisma starpniecību *in vitro* ir bijis genotoksisks CHO-K1 šūnām mikrokodoliņu un hromosomu aberāciju testos, kā arī *in vivo* mikrokodoliņu testos pelēm. Tomēr tas 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**

Polisorbāts 80  
Bezūdens etilspirts  
Citronskābe

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

3 gadi

#### Pēc flakona atvēršanas

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturs jāizlieto uzreiz pēc flakona atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

#### Pēc pievienošanas infūzijas maisā

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos un zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Pēc ievadīšanas infūziju maisā atbilstoši ieteikumiem docetaksela šķīdums infūzijām ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu ilgo i.v. infūziju).

Pierādīts, ka pēc ieteikumiem pagatavots šķīdums infūzijām PVH nesaturošos maisos lietošanas laikā ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot, un tas jāiznīcina.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

7 ml stikla (I hidrolītiskā klase) flakons ar purpurkrāsas alumīnija aizbāzni un purpursarkanu noraujamu plastmasas vāciņu satur 4 ml koncentrāta.

Vienā kastītē ir viens flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

TAXOTERE ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot ar tiem darbības, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja TAXOTERE koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja TAXOTERE koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

##### Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

##### Infūziju šķīduma pagatavošana

**NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles pa 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).**

**TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NEVAJAG iepriekš atšķaidīt ar šķīdinātāju un tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.**

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturu jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai iepakojumu skaits pirms lietošanas uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C). Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons. Nepieciešamo TAXOTERE daudzumu paņem aseptiski, izmantojot graduētu šļirci, kam pievienota 21. izmēra adata.

**TAXOTERE 80 mg/4 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.**

Nepieciešamo TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpumu ar vienu injekciju (vienu paņēmieni) ievada 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ja nepieciešamās docetaksela devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

Infūziju maisā esošais šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, ieskaitot vienu stundu ilgu infūziju pacientam, temperatūrā līdz 25°C.

Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/004

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1995. 27. novembris

Pārreģistrācijas datums: 2006. 24. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela trihidrāta veidā.

Viens flakons ar 8 ml koncentrāta satur 160 mg docetaksela (*docetaxelum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons koncentrāta satur 4 ml bezūdens etilspirta (3,16 g).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir gaiši dzeltens vai brūngandzeltens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Krūts dziedzera vēzis

TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu ir indicēts adjuvantai terapijai pacientēm ar:

- operējamu krūts dziedzera vēzi un metastāzēm limfmezglos;
- operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos

Adjuvantu terapiju atļauts veikt tikai tām pacientēm ar operējamu krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras saskaņā ar starptautiski noteiktajiem standartiem attiecībā uz primāro agrīna krūts dziedzera vēža ārstēšanu ir piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas citotoksisku terapiju šai slimībai.

TAXOTERE monoterapijā ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas vai alkilējošie līdzekļi.

TAXOTERE kombinācijā ar trastuzumabu ir indicēts pacientēm ar metastātisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastātiskas slimības ķīmijterapiju.

TAXOTERE kombinācijā ar kapecitabīnu ir indicēts terapijai pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kurā ir bijuši iekļauti antraciklīna grupas līdzekļi.

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis

TAXOTERE ir indicēts pacientiem ar lokāli izplatītu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi pēc neveiksmīgas iepriekš saņemtas ķīmijterapijas.

TAXOTERE kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pacientiem ar nerezecējamu, lokāli izplatītu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi, kuri iepriekš nav saņēmuši šīs slimības ķīmijterapiju.

#### Priekšdziedzera vēzis

TAXOTERE kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēts pacientiem, kuriem ir pret kastrāciju rezistents metastātisks priekšdziedzera vēzis.

TAXOTERE kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) un ar prednizonu vai prednizolonu, vai bez tiem ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi.

#### Kuņģa adenokarcinoma

TAXOTERE kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar metastātisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma daļas adenokarcinomu, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai.

#### Galvas un kakla vēzis

TAXOTERE kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu ir indicēts indukcijas terapijai pacientiem ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi.

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Docetakselu drīkst ievadīt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās, tikai ķīmijterapeita uzraudzībā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

#### Devas

Krūts dziedzera, nesīkšūnu plaušu, kuņģa un galvas un kakla vēža ārstēšanai, ja vien nav kontrindikāciju, var izmantot premedikāciju, kas ietver perorālu kortikosteroīda lietošanu, piemēram, 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg divreiz dienā) 3 dienas, uzsākot to 1 dienu pirms docetaksela ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža premedikācijas režīms perorālai deksametazona lietošanai ir 8 mg 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas, vienlaicīgi lietojot prednizonu vai prednizolonu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai, neatkarīgi no tā, vai vienlaicīgi tiek lietots prednizons vai prednizolons, ieteicamā premedikācijas shēma ir 8 mg deksametozona iekšķīgi 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai mazinātu hematoloģiskas toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF.

Docetakselu ievada vienu stundu ilgās infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.



### Krūts dziedzera vēzis

Operējama krūts dziedzera vēža ar un bez metastāzēm limfmezglos adjuvantai terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšanas reizi 3 nedēļās 6 ciklu veidā (TAC shēma) (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

Pacientēm ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi docetaksela ieteicamā deva monoterapijā ir 100 mg/m<sup>2</sup>. Pirmās izvēles terapijā docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) ievada kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m<sup>2</sup>).

Lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā docetaksela deva ir 100 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām; trastuzumabu ievada reizi nedēļā. Pivotalā pētījumā sākotnējo docetaksela infūziju uzsāka vienu dienu pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas. Turpmākās docetaksela devas ievadīja tūlīt pēc trastuzumaba infūzijas pabeigšanas, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesamība bija laba. Informāciju par trastuzumaba devu un lietošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

Kombinācijā ar kapecitabīnu docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām (kapecitabīnu lieto divas reizes dienā pa 1250 mg/m<sup>2</sup> ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēšanas, 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko nedēļu ilgs pārtraukuma periods). Lai aprēķinātu kapecitabīna devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu.

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

Ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem ārstē nesīkšūnu plaušu vēzi, ir ieteicams devu režīms, kad pēc 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela ievadīšanas tūlīt ievada 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 30 līdz 60 minūšu laikā. Terapijai pēc neveiksmīgas iepriekšējās ārstēšanas ar platīna grupas preparātiem ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā.

### Priekšdziedzera vēzis

#### *Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis*

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā lieto ilgstoši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis*

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Prednizonu vai prednizolonu 5 mg perorāli 2 reizes dienā drīkst lietot ilgstoši.

### Kuņģa adenokarcinoma

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup>, ko ievada vienu stundu ilgas infūzijas veidā, kam seko 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna 1 – 3 stundu ilgas infūzijas veidā (abas tikai pirmajā dienā), kam seko 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluoruracila dienā, ko ievada 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā 5 dienas ilgi, sākot no cisplatīna infūzijas beigām. Terapija jāatkārto ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un nepieciešamā hidratācija cisplatīna ievadīšanai. Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski jālieto G-KSF (skatīt arī “Devas korekcija terapijas laikā”).

### Galvas un kakla vēzis

Pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem un jānodrošina atbilstoša hidratācija (pirms cisplatīna lietošanas un pēc tās). Lai mazinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, profilaktiski var lietot G-KSF. Visi pacienti TAX 323 un TAX 324 pētījumu docetaksela grupās saņēma profilaktiski antibiotikas.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)  
Neoperējama progresējoša galvas un kakla plakanšūnu vēža (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc tam cisplatīns 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā pirmajā dienā, tad 5-fluoruracils ilgstošas infūzijas veidā pa

750 mg/m<sup>2</sup> dienā piecas dienas. Šādu shēmu ievada ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem staru terapija.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)  
Pacientu ar lokāli progresējošu (tehniski nerezecējamu, ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un ar orgāna saglabāšanas mērķi) galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijai ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam lietojot cisplatīnu 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minūšu – 3 stundu ilgas infūzijas veidā un pēc tam nepārtrauktas infūzijas veidā laikā no 1. līdz 4. dienai ievadot 5-fluoruracilu pa 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā. Šo shēmu lieto ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu veidā. Pēc ķīmijterapijas pacientiem jāsaņem ķīmijterapija un staru terapija.

Par cisplatīna un 5-fluoruracila devas pielāgošanu lasiet atbilstošos zāļu aprakstos.

### Devas korekcija terapijas laikā

#### Vispārēji norādījumi

Docetaksels jāievada, kad neitrofilo leukocītu skaits ir 1500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk.

Pacientiem ar febrilu neitropēniju, neitrofilo leukocītu skaitu mazāku par 500 šūnas/mm<sup>3</sup> ilgāk par nedēļu, smagām vai kumulējošām ādas reakcijām, kā arī smagu perifēru neiropātiju docetaksela terapijas laikā, docetaksela deva jāsamazina no 100 mg/m<sup>2</sup> līdz 75 mg/m<sup>2</sup> un/vai no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja, lietojot 60 mg/m<sup>2</sup> devu, pacientam minētās parādības nepāriet, terapija ir jāpārtrauc.

#### Krūts dziedzera vēža adjuvantā terapija

Attiecībā uz pacientēm, kuras adjuvantai krūts dziedzera vēža ārstēšanai saņem docetakselu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (TAC shēmu), jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G-KSF. Pacientēm ar febrilu neitropēniju un/vai neitropēnisku infekciju visos nākamajos ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes stomatīts, deva jāsamazina līdz 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu

Pacientiem, kuri terapijas sākumā saņēmuši 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un kuriem iepriekšējā terapijas ciklā trombocītu mazākais skaits ir mazāks par 25 000 šūnas/mm<sup>3</sup>, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju, kā arī pacientiem ar smagām ne-hematoloģiskām toksicitātes izpausmēm, nākamajos terapijas ciklos docetaksela deva jāsamazina līdz 65 mg/m<sup>2</sup>. Cisplatīna devas korekcijas iespējas skatīt atbilstošā zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar kapecitabīnu:

- kapecitabīna devas modifikācijas skatīt attiecīgajā kapecitabīna zāļu aprakstā;
- pacientiem, kuriem pirmo reizi attīstās 2. pakāpes toksicitātes izpausmes, kas saglabājas līdz nākamajam docetaksela/ kapecitabīna terapijas kursam, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei un pēc tam ievada 100% devu;
- pacientiem, kuriem jebkurā terapijas cikla laikā 2. pakāpes toksicitāte attīstās otrreiz vai pirmo reizi novēro 3. pakāpes toksicitāti, terapiju atliek, līdz tie atlabst līdz 0 vai 1. toksicitātes pakāpei un pēc tam atsāk terapiju ar docetakselu 55 mg/m<sup>2</sup>;
- jebkuru turpmāku toksicitātes vai jebkuras 4. pakāpes toksicitātes izpausmes gadījumā docetaksela lietošana ir jāpārtrauc.

Informāciju par trastuzumaba devas pielāgošanu skatīt trastuzumaba zāļu aprakstā.

#### Kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu

Ja neraugoties uz G-KSF lietošanu, rodas febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai neitropēniska infekcija, docetaksela deva jāsamazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Ja turpmāk rodas komplikētas neitropēnijas

gadījumi, docetaksela deva jāmazina no 60 līdz 45 mg/m<sup>2</sup>. 4. pakāpes trombocitopēnijas gadījumā docetaksela deva jāmazina no 75 līdz 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacientus nedrīkst atkārtoti ārstēt ar docetakselu turpmākajos ciklos, līdz neitrofilo leukocītu skaits atjaunojas līdz vairāk par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup> un trombocītu skaits – līdz > 100 000 šūnām/mm<sup>3</sup>. Ja šī toksicitāte saglabājas, pārtrauciet terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās devas korekcijas toksicitātes gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetaksela kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (5-FU), ir šādas:

<b>Toksicitāte</b>	<b>Devas korekcija</b>
3. pakāpes caureja	Pirmā reize: maziniet 5-FU devu par 20%. Otrā reize: tad maziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes caureja	Pirmā reize: maziniet docetaksela un 5-FU devas par 20%. Otrā reize: pārtrauciet terapiju.
3. pakāpes stomatīts/mukozīts	Pirmā reize: maziniet 5-FU devu par 20%. Otrā reize: pārtrauciet tikai 5-FU lietošanu (visos turpmākajos ciklos). Trešā reize: maziniet docetaksela devu par 20%.
4. pakāpes stomatīts/mukozīts	Pirmā reize: pārtrauciet tikai 5-FU lietošanu (visos turpmākajos ciklos). Otrā reize: maziniet docetaksela devu par 20%.

Par cisplatīna un 5-fluoruracila devas korekcijām skatīt atbilstošos zāļu aprakstus.

Pivotālā SCCHN pētījumā pacientiem, kuriem radās komplikēta neitropēnija (tostarp ilgstoša neitropēnija, febrila neitropēnija vai infekcija), tika ieteikts lietots G-KSF, lai nodrošinātu profilaktisku aizsardzību (piemēram, 6. – 15. dienā) visos turpmākajos ciklos.

#### Īpašas pacientu grupas:

##### Pacienti ar aknu funkcijas traucējumiem

Ievērojot docetaksela farmakokinētikas datus, kas iegūti, izmantojot monoterapijā 100 mg/m<sup>2</sup> devas, pacientiem, kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un sārmainās fosfatāzes koncentrācija vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tiem pacientiem, kuriem bilirubīns pārsniedz normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija serumā pārsniedz normas augstāko robežu vairāk nekā 3,5 reizes, kā arī sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augstāko robežu vairāk nekā 6 reizes, devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citām indikācijām pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

##### Pediātriskā populācija

TAXOTERE lietošanas drošums un efektivitāte 1 mēnesi līdz 18 gadus veciem bērniem, ārstējot nazofaringeālu karcinomu, vēl nav noteikta.

Izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu, TAXOTERE nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā tādu indikāciju kā krūts dziedzera vēzis, nesīksūnu plaušu vēzis, priekšdziedzera vēzis, kuņģa karcinoma un galvas un kakla vēzis gadījumā.

### Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, nav speciālu norādījumu par lietošanu gados vecākiem pacientiem.

Izmantojot kombināciju ar kapecitabīnu, pacientiem vecumā no 60 gadiem, kapecitabīna sākotnējo devu ieteicams samazināt līdz 75% no parastās (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

### Lietošanas veids

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti, kuriem jau sākotnēji neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1500 šūnām/mm<sup>3</sup>.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja kombinācijā ar docetakselu lieto citas zāles, arī to kontrindikācijas ir spēkā.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ārstējot krūts dziedera un nesīkšūnu plaušu vēzi, ja nav kontrindikāciju, dienu pirms docetaksela ievadīšanas var izmantot premedikāciju ar perorāli lietojamiem kortikosteroīdiem 3 dienas pa 16 mg deksametazona dienā (piemēram, 8 mg 2 reizes dienā). Tas var samazināt šķidrums aiztures gadījumu biežumu un smaguma pakāpi, kā arī paaugstinātas jutības reakciju smagumu. Priekšdziedzera vēža gadījumā premedikācija ir perorāla deksametazona 8 mg deva 12 stundas, 3 stundas un 1 stundu pirms docetaksela infūzijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Hematoloģija

Neitropēnija ir visbiežāk novērotā docetaksela izraisītā nevēlamā blakusparādība. Viszemākais neitrofilo leukocītu līmenis radās vidēji 7. dienā, tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši spēcīgu terapiju, tas var iestāties agrāk. Visiem pacientiem, kuri saņem docetakselu, bieži jākontrolē pilna asinsaina. Terapiju ar docetakselu var atsākt, kad neitrofilo leukocītu skaits atkal ir 1500 šūnas/mm<sup>3</sup> vai vairāk (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja docetaksela terapijas laikā novēro smagu neitropēniju (mazāk kā 500 šūnas/mm<sup>3</sup> septiņas dienas vai ilgāk), nākamajos terapijas ciklos ieteicams samazināt preparāta devu vai izmantot attiecīgus simptomātiskus pasākumus atbilstoši ieteikumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (TCF), febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija attīstījās retāk, ja pacienti profilaktiski saņēma G-KSF. Ar TCF ārstētiem pacientiem komplikētas neitropēnijas (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija un neitropēniska infekcija) riska mazināšanai profilaktiski jāsaņem G-KSF. Pacienti, kas saņem TCF, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ar docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda kombināciju (TAC) ārstētiem pacientiem febrila neitropēnija un/vai neitropēniska infekcija tika novērota retāk, ja viņi bija saņēmuši primāru profilaksi ar G-KSF. Lai pacientēm, kuras krūts dziedera vēža ārstēšanai saņem adjuvantu terapiju ar TAC, mazinātu komplikētas neitropēnijas (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas) risku, jāapsver nepieciešamība veikt primāru profilaksi ar G-KSF. Pacientes, kuras saņem TAC, rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

### Kuņģa-zarnu trakta reakcijas

Pacientiem ar neitropēniju, īpaši kuņģa-zarnu trakta komplikāciju attīstības risku, ieteicams ievērot piesardzību. Lai gan lielākā daļa gadījumu radās docetakselu saturošas shēmas lietošanas pirmā vai otrā cikla laikā, enterokolīts var attīstīties jebkurā laikā un var izraisīt nāvi jau slimības pirmajā dienā. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes agrīnas izpausmes (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu "Hematoloģija" un 4.8. apakšpunktu).

### Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām. Īpaši tas nepieciešams pirmās un otrās infūzijas laikā. Pēc docetaksela infūzijas sākuma paaugstinātas jutības reakcijas var parādīties dažu minūšu laikā, tādēļ jābūt iespējai ārstēt hipotensiju un bronhospazmas. Gadījumā, ja paaugstinātas jutības reakcijas ir vieglas, kā apsārtums vai lokālas ādas reakcijas, pārtraukt terapiju nav nepieciešams. Tomēr, ja reakcijas ir smagas, kā smaga hipotensija, bronhospazmas vai ģeneralizēti izsitumi/apsārtums, docetaksela terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kuriem attīstījušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, docetakselu atkārtoti lietot nedrīkst.

Pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi paaugstinātas jutības reakcija pret paklitakselu, iespējams risks, ka var attīstīties paaugstinātas jutības reakcija pret docetakselu, tai skaitā smagāka paaugstinātas jutības reakcija. Docetaksela terapijas uzsākšanas laikā šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

### Ādas reakcijas

Novērots lokāls ekstremitāšu (delnu un pēdu pamatņu) ādas apsārtums ar tūsku, kam seko ādas lobīšanās. Aprakstīti arī smagi simptomi, piemēram, izsitumi, kam seko lobīšanās. Rezultātā docetaksela terapija bija jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Saistībā ar docetaksela terapiju ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*), tādām kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Pacienti ir jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro. Ja rodas par šīm reakcijām liecinošas pazīmes un simptomi, jāapsver docetaksela lietošanas pārtraukšana

### Šķidrums aizture

Pacienti ar smagu šķidrums aizturi, piemēram, izsvīdumu pleirā, izsvīdumu perikardā vai ascītu, rūpīgi jānovēro.

### Elpošanas traucējumi

Ziņots par akūtu respiratorā distresa sindromu, intersticiālu pneimoniju/pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, plaušu fibrozi un elpošanas mazspēju, kas var būt saistīti ar letālu iznākumu. Ziņots par starojuma izraisītu pneimonītu pacientiem, kuriem vienlaikus veic staru terapiju.

Ja rodas jauni plaušu simptomi vai esošo paasinājums, pacientus stingri jāuzrauga, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Kamēr noskaidro diagnozi, docetaksela terapiju ieteicams pārtraukt. Agrīni atbalstoši pasākumi var palīdzēt uzlabot stāvokli. Rūpīgi jāvērtē ieguvums no docetaksela terapijas atsākšanas.

### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri monoterapijā saņēma 100 mg/m<sup>2</sup> docetaksela un kuriem transamināžu (ALAT un/vai ASAT) koncentrācija serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu un vienlaicīgi sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā vairāk nekā 2,5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, smagu nevēlamu blakusparādību, tādu kā sepse, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kas var būt ar letālu

iznākumu, febrila neitropēnija, infekcijas, trombocitopēnija, stomatīts un astēnija, attīstības risks bija lielāks. Tādējādi ieteicamā docetaksela deva šiem pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem ir 75 mg/m<sup>2</sup>. Aknu darbības rādītāji jānosaka terapijas sākumā un pirms katra terapijas kursa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem serumā bilirubīna koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu un/vai ALAT un ASAT koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 3,5 reizes un sārmainās fosfatāzes koncentrācija pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 6 reizes, docetaksela devu samazināt neiesaka un docetakselu, ja vien tas nav vitāli nepieciešams, lietot nevajadzētu.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanai, no centrāliem klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, 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 kombinētā terapijā citu indikāciju gadījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ziņu nav.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav pietiekamu datu par docetaksela lietošanu pacientiem ar izteikti traucētu nieru darbību.

### Nervu sistēma

Attīstoties smagām perifērām neirotoksiskas dabas parādībām, 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.

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar docetakselu kombinācijās, kurās ietilpa doksorubicīns, 5-fluoruracils un/vai ciklofosfamīds, radās kambaru aritmija, ieskaitot kambaru tahikardiju, dažreiz ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir ieteicama sirds pamatfunkciju novērtēšana.

### Acu bojājumi

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar docetakselu, radās cistoīda makulāra tūska (CMT). Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilnīga oftalmoloģiska pārbaude. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar docetakselu jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Jauni primāri ļaundabīgie audzēji

Ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem, docetakselu lietojot kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primārajiem ļaundabīgajiem audzējiem. Jauni primāri ļaundabīgie audzēji (ieskaitot akūtu mieloleikozi, mielodisplastisko sindromu un nehodžkina limfomu) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc docetakselu saturošas terapijas.

Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas jauni primāri ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Audzēja sabrukšanas sindroms

Lietojot docetakselu, pēc pirmā vai otrā terapijas cikla ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, pacienti ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, masīvu audzēju, strauju progresēšanu) rūpīgi jānovēro. Pirms sākt ārstēšanu, ieteicams koriģēt dehidratāciju un mazināt augstu urīnskābes līmeni.

#### Citi norādījumi

Sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas docetaksela lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu un vorikonazolu) (skatīt 4.5. 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 pacientiem terapijas laikā un novērošanas periodā neattīstās sastrēguma sirds mazspējas simptomi. Ir novērots, ka pacientēm ar krūts vēzi ar metastāzēm limfmezglos, kuru ārstēšanai tiek izmantota TAC shēma, pirmajā gadā pēc ārstēšanas SSM risks ir augstāks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

##### *Pacientes ar 4+ limfmezgliem*

Tā kā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (DFS) un kopējo dzīvildzi (OS), kas novērots pacientēm ar 4+ limfmezgliem, nebija statistiski ticams, pozitīva ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar 4+ limfmezgliem, kas saņēma TAC, galīgās analīzes laikā netika pilnībā pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Gados vecāki pacienti

##### *Piesardzība, lietojot krūts vēža adjuvantā terapijā*

Dati par docetaksela lietošanu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu par 70 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežoti.

##### *Piesardzība, lietojot pret kastrāciju rezidenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai*

Priekšdziedzera vēža pētījumā (TAX327) no 333 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, 209 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 68 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu katru trešo nedēļu, attiecīgo nagu bojājumu gadījumu sastopamība 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq 10\%$  lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Drudža, caurejas, anoreksijas un perifēras tūskas sastopamība 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija par  $\geq$

10% lielāka nekā pacientiem, jaunākiem par 65 gadiem.

#### Piesardzība, lietojot hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

Hormonjutīga priekšdziedzera vēža pētījumā (STAMPEDE) no 545 pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu ik pēc 3 nedēļām, 296 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 48 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Salīdzinot ar pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem,  $\geq 65$  gadus veciem pacientiem docetaksela grupā biežāk tika ziņots par paaugstinātas jutības reakciju, neitropēniju, anēmiju, šķidrums aizturi, aizdusu un nagu bojājumiem. Nevienam sastopamības biežuma pieaugums nepārsniedza 10% salīdzinājumā ar kontroles grupu. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem biežāk (vismaz par 10% biežāk) nekā gados jaunākiem pacientiem tika ziņots par neitropēniju, anēmiju, caureju, aizdusu un augšējo elpceļu infekciju.

#### Piesardzība, lietojot kuņģa adenokarcinomas ārstēšanai

No 300 pacientiem kuņģa vēža pētījumā (221 pacienta III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas tika ārstēti ar docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu, 74 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki un 4 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Smagu nevēlamu blakusparādību rašanās biežums bija lielāks gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tādu blakusparādību kā miegainība, stomatīts, neitropēniska infekcija, rašanās biežums (visām smaguma pakāpēm) bija par 10% vai vairāk lielāks pacientiem vecumā no 65 gadiem vai vecākiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Gados vecāki pacienti, kas tiek ārstēti ar TCF, rūpīgi jānovēro.

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur 50 tilpuma % bezūdens etilspirta (alkohola), t.i., līdz 3,16 g bezūdens etilspirta vienā flakonā, kas atbilst 80 ml alus vai 33 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Jāņem vērā grūtniecēm vai mātēm, kas baro bērnu ar krūti, bērniem un augsta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Jāņem vērā iespējamā ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Etilspirta daudzums šajās zālēs var ietekmēt citu zāļu darbību.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka docetaksela metabolismu, sakarā ar iespējamu konkurējošu enzīmu inhibīciju, var ietekmēt vienlaicīgi lietotas vielas, kas inducē, inhibē vai kuru metabolisma procesos iesaistīts citohroms P450-3A. Šādas vielas ir ciklosporīni, ketokonazols un eritromicīns. Rezultātā, sakarā ar nozīmīgas mijiedarbības iespēju, vienlaicīgi ārstējot pacientu ar iepriekš minētajām zālēm, jāievēro piesardzība.

Lietojuot kombinācijā ar CYP3A4 inhibitoriem, var palielināties docetaksela blakusparādību risks pavājināta metabolisma dēļ. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola, itrakonazola, klaritromicīna, indinavīra, nefazodona, nelfinavīra, ritonavīra, sakvinavīra, telitromicīna un vorikonazola) vienlaicīgas lietošanas, nepieciešama stingra klīniska uzraudzība, un ārstēšanas laikā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru var būt lietderīga docetaksela devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Farmakokinētikas pētījumā at septiņiem pacientiem docetaksela lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu rada nozīmīgu docetaksela klīrensa samazināšanos par 49%.

Docetaksela farmakokinētika prednizona klātbūtnē tika pētīta pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi. Docetakselu metabolizē CYP3A4, bet prednizons, kā zināms, stimulē CYP3A4. Tika novērots statistiski nenozīmīgs prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku.



Docetaksels lielā mērā saistās ar olbaltumvielām (> 95%). Lai gan *in vivo* iespējamā docetaksela mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotām zālēm nav formāli pētīta, *in vitro* mijiedarbība ar zālēm, kas stipri saistās ar olbaltumvielām, piemēram, eritromicīnu, difenhidramīnu, propranololu, propafenonu, fenitoīnu, salicilātu, sulfametoksazolu un nātrija valproātu, neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Bez tam deksametazons neietekmēja docetaksela saistīšanos ar olbaltumvielām. Docetaksels neietekmēja digitoksīna saistīšanos.

Docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda vienlaicīga lietošana neietekmēja to farmakokinētiku. Ierobežoti dati no viena nekontrolēta pētījuma liecināja par docetaksela un karboplatīna mijiedarbību. Kombinējot ar docetakselu, karboplatīna klīrenss bija par apmēram 50% lielāks par iepriekš karboplatīna monoterapijas gadījumā novēroto.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm, kuras saņem docetakselu reproduktīvā vecumā, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, un vīriešiem jāiesaka izvairīties no bērna radīšanas, kā arī nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja tas ir noticis.

Docetaksela genotoksicitātes riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā docetaksela terapijas laikā un divus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem docetaksela terapijas laikā un četrus mēnešus pēc tās beigām jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

##### Grūtniecība

Datu par docetaksela lietošanu grūtniecēm nav. Docetaksels ir embriotoksisks un fetotoksisks trušiem un žurkām. Līdzīgi kā citu citotoksisku zāļu gadījumā, nozīmējot docetakselu grūtniecēm, tas var kaitēt auglim. Tādēļ docetakselu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

##### Barošana ar krūti

Docetaksels ir lipofīla viela, taču nav zināms, vai tas izdalās cilvēkam mātes pienā. Tāpēc iespējamo blakusparādību dēļ ar krūti barotiem zīdaiņiem, docetaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka docetaksels var ietekmēt tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tas nozīmē, ka vīriešiem, kurus paredzēts ārstēt ar docetakselu, pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanas iespējām.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzums un šo zāļu izraisītas blakusparādības var ietekmēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tādēļ pacienti ir jābrīdina par etilspirta un šo zāļu izraisītu blakusparādību potenciālo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem terapijas laikā rodas šādas blakusparādības.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums visām indikācijām

Nevēlamās blakusparādības, kas iespējami vai varbūtēji ir saistītas ar docetaksela lietošanu, ir novērotas:

- 1312 un 121 pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 100 mg/m<sup>2</sup> un 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselu monoterapijā;
- 258 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu;
- 406 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu;
- 92 pacientiem, kuri ārstēti ar docetaksela un trastuzumaba kombināciju;
- 255 pacientiem, kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu;
- 332 pacientiem (TAX327), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu (novērotas klīniski svarīgas ar terapiju saistītas blakusparādības);
- 1276 pacientiem (attiecīgi 744 un 532 TAX 316 un GEICAM 9805), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (novērotas klīniski nozīmīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 300 pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu (221 pacientam III fāzes pētījuma daļā un 79 pacientiem II fāzes daļā), kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski svarīgas ar ārstēšanu saistītas blakusparādības).
- 174 un 251 pacientiem ar galvas un kakla vēzi, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu (novērotas klīniski nozīmīgas terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības).
- 545 pacientiem (STAMPEDE pētījumā), kuri saņēma docetakselu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT.

Šīs reakcijas ir aprakstītas, izmantojot NCI (Nacionālais vēža institūts) vispārējos toksicitātes kritērijus (3. pakāpe = G3, 3. līdz 4. pakāpe = G3/4, 4. pakāpe = G4), COSTART un MedDRA terminoloģiju. Parādību biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežāk ziņotās docetaksela monoterapijas nevēlamās blakusparādības ir: neitropēnija (kas bija atgriezeniska un nekumulējoša; dienu skaita līdz zemākajam neitrofilo leikocītu līmenim mediāna bija 7 dienas, un smagas neitropēnijas (mazāk par 500 šūnas/mm<sup>3</sup>) ilguma mediāna bija 7 dienas), anēmija, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, stomatīts, caureja un astēnija. Docetaksela nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem.

Lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu norādītas blakusparādības (visas pakāpes), par kurām ziņots vairāk nekā 10% gadījumā. Trastuzumaba kombinācijas grupā, salīdzinot ar docetaksela monoterapiju, bija palielināta nozīmīgu nevēlamu blakusparādību (40%, salīdzinot ar 31%) un 4. pakāpes nevēlamu blakusparādību (34%, salīdzinot ar 23%) sastopamība.

Lietošanai kombinācijā ar kapecitabīnu norādītas biežāk novērotās ar ārstēšanu saistītās blakusparādības (5% vai vairāk), par kurām ziņots 3. fāzes pētījumā krūts dziedzeru vēža slimniecēm, kurām bijusi neveiksmīga ārstēšana ar antraciklīnu (skatīt kapecitabīna zāļu aprakstu).

Lietošanai kombinācijā ar ADT un prednizonu vai prednizolonu (STAMPEDE pētījums) nevēlamās blakusparādības, kas radušās 6 docetaksela terapijas ciklu laikā un kuru sastopamība docetaksela terapijas grupā bija vismaz par 2% lielāka nekā kontroles grupā, ir norādītas, izmantojot *CTCAE* klasifikāciju.

Lietojot docetakselu, turpmāk minētās blakusparādības novērotas bieži:

### Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas parasti sākas dažu minūšu laikā pēc docetaksela infūzijas sākuma, un to smaguma pakāpe parasti ir viegla vai vidēja. Visbiežāk aprakstītie simptomi ir piesārtums, 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 neirotoksicitātes izpausmēm, preparāta devu nepieciešams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Vieglu vai vidēji smagu neirosensory simptomu izpausmes raksturojas 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 krūmīm. Izsitumi bieži saistīti ar niezi. Izsitumi parasti radās nedēļu pēc docetaksela infūzijas. Retāk aprakstīti arī smagi simptomi, kā izsitumi, kam seko ādas lobīšanās. Atsevišķos gadījumos rezultātā docetaksela terapiju ir bijis jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Smagas nagu slimības raksturojas ar hipo- vai hiperpigmentāciju un dažkārt – ar sāpēm un oniholīzi.

### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reakcijas infūzijas vietā parasti ir vieglas un izpaužas kā hiperpigmentācija, iekaisums, ādas apsārtums vai sausums, kā arī flebīts, ekstravazācija vai vēnas tūska.

Šķidrums aizture ietver šādus gadījumus: perifēra tūska un, retāk, izsvīdums pleirā, izsvīdums perikardā, ascīts un ķermeņa masas palielināšanās. Perifēra tūska parasti sākas apakšējās ekstremitātēs un var kļūt vispārēja ar ķermeņa masas palielināšanos par 3 kg vai vairāk. Šķidrums aiztures gadījumu biežums un smaguma pakāpe kumulē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā krūts vēža ārstēšanai:

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5,7%; tostarp sepse un pneimonija, letāla 1,7% gadījumu)	Ar G4 neitropēniju saistīta infekcija (G3/4: 4,6%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 76,4%); Anēmija (G3/4: 8,9%); Febrila neitropēnija	Trombocitopēnija (G4: 0,2%)	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 5,3%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
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 vidēnes slimības	Aizdusa (smaga: 2,7%)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 5,3%); Caureja (G3/4: 4%); Slikta dūša (G3/4: 4%); Vemšana (G3/4: 3%)	Aizcietējums (smags: 0,2%); Sāpes vēderā (smagas: 1%); Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (smaga: 0,3%)	Ezofagīts (smags: 0,4%)
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 ievadišanas vietā	Šķidrums aizture (smaga: 6,5%) Astēnija (smaga: 11,2%); Sāpes	Reakcija infūzijas vietā; Nekardiālas izcelsmes sāpes krūšu kurvī (smagas: 0,4%)	
Izmeklējumi		G3/4 paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (< 5%); G3/4 paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (< 4%); G3/4 paaugstināts ASAT līmenis (< 3%); G3/4 paaugstināts ALAT līmenis (< 2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā krūts vēža ārstēšanai

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Reti: asiņošanas gadījumi, kas saistīti ar 3./4. pakāpes trombocitopēniju.

### *Nervu sistēmas traucējumi*

Dati par parādību atgriezeniskumu pieejami par 35,3% pacientu, kuriem neirotoksiskas dabas simptomi attīstījās pēc terapijas ar docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā. Parādības spontāni izzuda 3 mēnešu laikā.

### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Ļoti reti: pētījuma beigās viens neatgriezeniskas alopēcijas gadījums. 73% ādas reakciju bija atgriezeniskas 21 dienas laikā.

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Kumulatīvās devas mediāna līdz terapijas beigām pārsniedza 1 000 mg/m<sup>2</sup> un laika līdz šķidruma aiztures izzušanai mediāna bija 16,4 nedēļas (robežās no 0 līdz 42 nedēļām). Vidēja un smaga šķidruma aizture pacientiem (kumulatīvās devas mediāna: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kas saņēmuši premedikāciju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav saņēmuši premedikāciju (kumulatīvās devas mediāna: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), attīstās vēlāk. Tomēr dažiem pacientiem parādība ir novērota agrīnā terapijas stadijā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapijā nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 5%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 54,2%); Anēmija (G3/4: 10,8%); Trombocitopēnija (G4: 1,7%)	Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (ne smaga)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 0,8%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2,5%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (ne smaga)
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 3,3%); Stomatīts (G3/4: 1,7%); Vemšana (G3/4: 0,8%); Caureja (G3/4: 1,7%)	Aizcietējums
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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar doksorubicīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 7,8%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 91,7%); Anēmija (G3/4: 9,4%); Febriļa neitropēnija; Trombocitopēnija (G4: 0,8%)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 1,2%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 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 Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (< 2,5%)	G3/4 ASAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%); G3/4 ALAT līmeņa paaugstināšanās (< 1%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 5,7%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 51,5%); Anēmija (G3/4: 6,9%); Trombocitopēnija (G4: 0,5%)	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 2,5%)		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 3,7%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,7%)	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija (G3/4: 0,7%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 9,6%); Vemšana (G3/4: 7,6%); Caureja (G3/4: 6,4%); Stomatīts (G3/4: 2%)	Aizcietējums	
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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Febrila neitropēnija (tostarp ar drudzi un antibiotiku lietošanu saistāma neitropēnija) vai neitropēniska sepse	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Parestēzija, galvassāpes, garšas sajūtas izmaiņas, samazināta jutība	
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana, konjunktivīts	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Limfātiskā tūska	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana, sāpes rīklē un balsenē, nazofaringīts, aizdusa, klepus, iesnas	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums, stomatīts, dispepsija, sāpes vēderā	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija, eritēma, izsitumi, nagu bojājumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, sāpes mugurā	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Astēnija, perifēra tūska, paaugstināta temperatūra, nogurums, gļotādas iekaisums, sāpes, gripai līdzīga saslimšana, sāpes krūtīs, drebuļi	Letarģija
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar trastuzumabu krūts vēža ārstēšanai

#### *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, salīdzinot ar 22%, izmantojot NCI-CTC kritērijus). Jāņem vērā, ka šie skaitļi, iespējams, ir pārāk mazi, jo zināms, ka docetaksels monoterapijā, lietojot pa 100 mg/m<sup>2</sup>, 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 sepse sastopamība (23%, salīdzinot ar 17% ar docetaksela monoterapiju ārstētiem pacientiem).

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

Par simptomātisku sirds mazspēju ziņots 2,2% pacientu, kas saņēma docetaksela kombinācijā ar trastuzumabu, salīdzinot ar 0% pacientu, kuriem lietoja tikai docetakselu. Docetaksela un trastuzumaba kombinācijas grupā 64% pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīna preparātu adjuvantas terapijas veidā, salīdzinot ar 55% docetaksela monoterapijas grupā.



Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar kapecitabīnu krūts vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas		Mutes dobuma kandidoze (G3/4: < 1%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 63%); Anēmija (G3/4: 10%);	Trombocitopēnija (G4: 3%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1%); Samazināta ēstgriba	Dehidratācija (G3/4: 2%)
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: < 1%); Parestēzija (G3/4: < 1%)	Reibonis; Galvassāpes (G3/4: < 1%); Perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sāpes rīklē un balsenē (G3/4: 2%)	Aizdusa (G3/4: 1%); Klepus (G3/4: < 1%); Deguna asiņošana (G3/4: < 1%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts (G3/4: 18%); Caureja (G3/4: 14%); Slikta dūša (G3/4: 6%); Vemšana (G3/4: 4%); Aizcietējums (G3/4: 1%); Sāpes vēderā (G3/4: 2%); Dispepsija	Sāpes vēdera augšējā daļā; Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstu un pēdu sindroms (G3/4: 24%); Alopēcija (G3/4: 6%); Nagu bojājumi (G3/4: 2%)	Dermatīts; Eritematozi izsitumi (G3/4 < 1%); Nagu krāsas izmaiņas; Oniholīze (G3/4: 1%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 2%); Artralģija (G3/4: 1%)	Sāpes ekstremitātēs (G3/4: < 1%); Sāpes mugurā (G3/4: 1%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija (G3/4: 3%); Paaugstināta temperatūra (G3/4: 1%); Nogurums/vājums (G3/4: 5%); Perifēra tūska (G3/4: 1%)	Letargija; Sāpes
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās; G3/4 Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (9%)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu metastātiska pret kastrāciju rezidenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,3%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G4: 32%); Anēmija (G3/4: 4,9%);	Trombocitopēnija (G4: 0,6%); Febrila neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%); Garšas sajūtas izmaiņas (G3/4: 0%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0,6%)
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds kreisā kambara darbības pavājināšanās (G3/4: 0,3%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana (G3/4: 0%); Aizdusa (G3/4: 0,6%); Klepus (G3/4: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 2,4%); Caureja (G3/4: 1,7%); Stomatīts/faringīts (G3/4: 0,0%); Vemšana (G3/4: 1,2%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija; Nagu bojājumi (ne smagi)	Eksfoliatīvi izsitumi (G3/4: 0,3%)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija (G3/4: 0,3%); Mialģija (G3/4: 0,3%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums (G3/4: 3,9%); Šķidruma aizture (smaga: 0,6%)	

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un ADT (STAMPEDE pētījums) augsta riska lokāli progresējoša vai metastātiska hormonjutīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3-4: 12%); Anēmija; Febrila neitropēnija (G3-4: 15%)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3-4: 1%)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Cukura diabēts (G3-4: 1%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs (G3: 1%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (≥G3: 2%) <sup>a</sup> ; Galvassāpes	Reibonis
Acu bojājumi		Aizmiglota redze

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Sirds funkcijas traucējumi		Hipotensija (G3: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa (G3: 1%); Klepus (G3: 0%); Augšējo elpceļu infekcija (G3: 1%)	Faringīts (G3: 0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3: 3%); Stomatīts (G3: 0%); Aizcietējums (G3: 0%); Slikta dūša (G3: 1%); Dispepsija; Sāpes vēderā (G3: 0%); Meteorisms	Vemšana (G3: 1%)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3: 3%) <sup>a</sup> ; Nagu bojājumi (G3: 1%)	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3-4: 2%); Gripai līdzīgi simptomi (G3: 0%); Astēnija (G3: 0%); Šķidruma aizture	Drudzis (G3: 1%); Mutes kandidoze; Hipokalcēmija (G3: 0%); Hipofosfatēmija (G3-4: 1%); Hipokaliēmija (G3: 0%);

<sup>a</sup> No GETUG AFU15 pētījuma

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar dokсорubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas (G3/4: 2,4%); Neitropēniskas infekcijas (G3/4: 2,6%)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 3%); Neitropēnija (G3/4: 59,2%); Trombocitopēnija (G3/4: 1,6%); Febrila neitropēnija (G3/4: NA)		
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (G3/4: 0,6%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi (G3/4: 0,6%); perifēra sensora neiropātija (G3/4: <0,1%)	Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0%)	Ģībonis (G3/4: 0%); neirotoksicitāte (G3/4: 0%); miegainība (G3/4: 0%)
Acu bojājumi	Konjunktivīts (G3/4: <0,1%)	Pastiprināta asarošana (G3/4: <0,1%)	
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 0,2%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi (G3/4: 0,5%)	Hipotensija (G3/4: 0%); Flebīts (G3/4: 0%)	Limfātiskā tūska (G3/4: 0%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus (G3/4: 0%)	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 5,0%); Stomatīts (G3/4: 6,0%); Vemšana (G3/4: 4,2%); Caureja (G3/4: 3,4%); Aizcietējums (G3/4: 0,5%)	Sāpes vēderā (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (paliekoša: <3%); Ādas bojājumi (G3/4: 0,6%); Nagu bojājumi (G3/4: 0,4%)		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (G3/4: 0,7%); Artralģija (G3/4: 0,2%)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja (G3/4: NP)		

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Astēnija (G3/4: 10,0%); Drudzis (G3/4: NA); Perifēra tūska (G3/4: 0,2%)		
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās (G3/4: 0%); Ķermeņa masas samazināšanās (G3/4: 0,2%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts - apvienotie dati par adjuvantu terapiju ar TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar dokсорubicīnu un ciklofosfamīdu pacientēm ar vai bez metastāzēm limfmezglos (attiecīgi pētījumā TAX 316 un GEICAM 9805)

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

TAX316 pētījumā perifēra sensora neiropātija terapijas periodā sākās un novērošanas periodā turpinājās 84 pacientēm (11,3%) TAC grupā un 15 pacientēm (2%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 10 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 2 pacientēm (0,3%) FAC grupā.

GEICAM9085 pētījumā perifēra sensora neiropātija, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 10 pacientēm (1,9%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka perifēra sensora neiropātija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

TAX316 pētījumā 26 pacientēm (3,5%) TAC grupā un 17 pacientēm (2,3%) FAC grupā bija sastrēguma sirds mazspēja. Abās grupās visām pacientēm (izņemot vienu) SSM tika diagnosticēta vairāk nekā 30 dienas pēc ārstēšanas perioda. Sirds mazspējas dēļ mira divas patientes TAC grupā un četras patientes FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 3 pacientēm (0,6%) FAC grupā novērošanas periodā attīstījās sastrēguma sirds mazspēja. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) nevienai no pacientēm TAC grupā nebija SSM un 1 paciente TAC grupā mira dilatācijas kardiomiopātijas dēļ, bet SSM turpinājās 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Pētījumā TAX316 aprakstīts, ka alopēcija, kas radās pēc ķīmijterapijas beigām, novērošanas periodā saglabājās 687 no 744 pacientēm TAC grupā (92,3%) un 645 no 736 pacientēm FAC grupā (87,6%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) tika novērots, ka alopēcija turpinājās 29 pacientēm (3,9%) TAC grupā un 16 pacientēm (2,2%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā novēroja, ka alopēcija, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 49 pacientēm (9,2%) TAC grupā un 35 pacientēm (6,7%) FAC grupā. Ar pētījuma zāļu lietošanu saistīta alopēcija novērošanas periodā sākās vai paasinājās 42 pacientēm (7,9%) TAC grupā un 30 pacientēm (5,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) konstatēja, ka alopēcija bija saglabājusies 3 pacientēm (0,6%) TAC grupā un 1 pacientei (0,2%) FAC grupā.

### *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības*

Pētījumā TAX316 amenoreju, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 202 pacientēm no 744 pacientēm (27,2%) TAC grupā un 125 pacientēm (17,0%) no 736 pacientēm FAC grupā. Amenoreja novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) bija saglabājusies 121 pacientei (16,3%) no 744 pacientēm TAC grupā un 86 pacientēm (11,7%) FAC grupā.

GEICAM 9805 pētījumā amenoreja, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā, saglabājās 18 pacientēm (3,4%) TAC grupā un 5 pacientēm (1,0%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) amenoreja bija saglabājusies 7 pacientēm (1,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā.

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Pētījumā TAX316 perifēru tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, novēroja 119 no 774 TAC grupas pacientēm (16,0%) un 23 no 736 FAC grupas pacientēm (3,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) perifēra tūska bija saglabājusies 19 TAC grupas pacientēm (2,6%) un 4 FAC grupas pacientēm (0,5%).

Pētījumā TAX316 limfātisku tūsku, kas sākās terapijas perioda laikā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas beigām, aprakstīja 11 no 744 TAC grupas pacientēm (1,5%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) limfātiska tūska bija saglabājusies 6 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,1%).

Pētījumā TAX316 astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā pēc ķīmijterapijas, tika aprakstīta 236 no 744 pacientēm (31,7%) TAC grupā un 180 no 736 pacientēm (24,5%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās (faktiskais mediānais novērošanas ilgums 8 gadi) konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 29 TAC grupas pacientēm (3,9%) un 16 FAC grupas pacientēm (2,2%).

Pētījumā GEICAM 9805 tika novērots, ka perifēra tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās (mediānais novērošanas ilgums 10 gadi un 5 mēneši) perifēras tūska nebija nevienai (0%) TAC grupas pacientei un tā turpinājās 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Limfātiska tūska, kas sākās terapijas periodā, novērošanas periodā turpinājās 5 TAC grupas pacientēm (0,9%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%). Novērošanas perioda beigās limfātiska tūska bija saglabājusies 4 TAC grupas pacientēm (0,8%) un 1 FAC grupas pacientei (0,2%). Astēnija, kas sākās terapijas periodā un turpinājās novērošanas periodā, bija saglabājusies 12 pacientēm (2,3%) TAC grupā un 4 pacientēm (0,8%) FAC grupā. Novērošanas perioda beigās konstatēja, ka astēnija bija saglabājusies 2 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 2 FAC grupas pacientēm (0,4%).

### *Akūta leikoze/mielodisplastiskais sindroms.*

Pētījumā TAX316 pēc 10 gadus ilga novērošanas perioda akūta leikoze tika aprakstīta 43 no 744 TAC grupas pacientēm (0,4%) un 1 no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%). Viena TAC grupas paciente (0,1%) un 1 FAC grupas paciente (0,1%) nomira AML dēļ novērošanas perioda laikā (mediānais novērošanas ilgums 8 gadi). Mielodisplastiskais sindroms tika aprakstīts divām no 744 TAC grupas pacientēm (0,3%) un vienai no 736 FAC grupas pacientēm (0,1%).

Pētījuma GEICAM 9805 laikā pēc 10 gadus ilgas novērošanas akūta leikoze bija vienai (0,2%) no 532 pacientēm TAC grupā. FAC grupā pacientēm šādu gadījumu nebija. Mielodisplastiskais sindroms nevienai pacientei nevienā grupā diagnosticēts netika.

### *Ar neitropēniju saistītas komplikācijas*

Turpmāk tabulā redzams, ka pēc tam, kad pētījuma GEICAM laikā TAC grupā primārā profilakse ar G-KSF kļuva obligāta, starp to saņēmušajām pacientēm samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība.

Ar neitropēniju saistītas komplikācijas ar TAC ārstētajām pacientēm, kuras ir vai nav saņēmušas primāru profilaksi ar G-KSF (GEICAM 9805)

	<b>Bez primāras profilakses ar G-KSF (n = 111) n (%)</b>	<b>Pēc primāras profilakses ar G-KSF (n = 421) n (%)</b>
Neitropēnija (4. pakāpe)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrila neitropēnija	28 (25,2)	23 (5,5)
Neitropēniskas infekcijas	14 (12,6)	21 (5,0)
Neitropēniskas infekcijas (3. – 4. pakāpe)	2 (1,8)	5 (1,2)

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija; Infekcija (G3/4: 11,7%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija (G3/4: 20,9%); Neitropēnija (G4: 83,2%); Trombocitopēnija (G4: 8,8%); Febrila neitropēnija.	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (G3/4: 1,7%)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 8,7%)	Reibonis (G3/4: 2,3%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 1,3%)
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana (G3/4: 0%)
Ausu un labirinta bojājumi		Dzirdes traucējumi (G3/4: 0%)
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 1,0%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja (G3/4: 19,7%); Slikta dūša (G3/4: 16%); Stomatīts (G3/4: 23,7%); Vemšana (G3/4: 14,3%)	Aizcietējums (G3/4: 1,0%); Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,0%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā (G3/4: 0,7%)
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 ievadišanas vietā	Letarģija (G3/4: 19,0%); Drudzis (G3/4: 2,3%); Šķidruma aizture (smaga/dzīvību apdraudoša: 1%)	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu kuņģa adenokarcinomas gadījumā

*Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija radās attiecīgi 17,2% un 13,5% pacientu, neatkarīgi no G-KSF lietošanas. G-KSF tika lietots sekundārai profilaksei 19,3% pacientu (10,7% no cikliem). Febrila neitropēnija un neitropēniska infekcija radās attiecīgi 12,1% un 3,4% pacientu, ja pacienti profilaktiski saņēma G-KSF, un 15,6% un 12,9% pacientu bez profilaktiskas G-KSF lietošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā, lietojot TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu galvas un kakla vēža gadījumā

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko staru terapija (TAX 323)

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4:6,3%); Neitropēniska infekcija		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot 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 (G3/4Aritmija (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%);	Aizcietējums; Ezofagīts/ rīšanas traucējumi/sāpes rīšanas laikā	



<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
	Caureja (G3/4: 2,9%); Vemšana (G3/4: 0,6%)	(G3/4: 0,6%); Sāpes vēderā; Dispepsija; Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,6%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 10,9%).	Niezoši izsitumi; Sausa āda ; Ādas lobīšanās (G3/4: 0,6%)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,6%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Letarģija (G3/4: 3,4%); Drudzis (G3/4: 0,6%); Šķidrums aizture; Tūska		
Izmeklējumi		Palielināta ķermeņa masa	

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti biežas blakusparādības</b>	<b>Biežas blakusparādības</b>	<b>Retākas blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (G3/4: 3,6%)	Neitropēniska infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot citas un polipus)		Vēža izraisītas sāpes (G3/4: 1,2%)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (G3/4: 83,5%); Anēmija (G3/4: 12,4%); Trombocitopēnija (G3/4: 4,0%) Febrila neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas izmaiņas/Ožas traucējumi (G3/4: 0,4%); Perifēra sensora neiropātija (G3/4: 1,2%)	Reibonis (G3/4: 2,0%); Perifēra motora neiropātija (G3/4: 0,4%)	
Acu bojājumi		Pastiprināta asarošana	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes traucējumi (G3/4: 1,2%)		
Sirds funkcijas traucējumi		Aritmija (G3/4: 2,0%)	Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venozās asinsrites traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša (G3/4: 13,9%); Stomatīts (G3/4: 20,7%); Vemšana (G3/4: 8,4%); Caureja (G3/4: 6,8%); Ezofagīts/rīšanas traucējumi /sāpes rīšanas laikā (G3/4: 12,0%); Aizcietējums (G3/4: 0,4%)	Dispepsija (G3/4: 0,8%) Sāpes kuņģa-zarnu traktā (G3/4: 1,2%) Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (G3/4: 0,4%)	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (G3/4: 4,0%); Niezoši izsitumi	Sausa āda; Ādas lobīšanās	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija (G3/4: 0,4%)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Letarģija (G3/4: 4,0%); Drudzis (G3/4: 3,6%); Šķidruma aizture (G3/4: 1,2%); Tūska (G3/4: 1,2%)		
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		Palielināta ķermeņa masa

## Pēcreģistrācijas pieredze:

### *Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)*

Saistībā ar docetaksela lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža terapijām, par kurām zināms, ka tās ir saistītas ar jauniem primāriem ļaundabīgajiem audzējiem, ziņots par jaunu primāru ļaundabīgu audzēju gadījumiem (biežums nav zināms), ieskaitot nehodžkina limfomu. Pivotalos klīniskajos pētījumos pacientēm ar krūts vēzi, kuru ārstēšanai tika izmantota TAC shēma, ziņots par akūtas mieloleikozes un mielodisplastiskā sindroma gadījumiem (biežums: retāk).

### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Ir aprakstīts kaulu smadzeņu darbības nomākums un citas hematoloģiskas dabas nevēlamas blakusparādības. Ziņots par diseminētu intravazālu koagulopātiju (DIK), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Ziņots par dažiem anafilaktiska šoka gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Lietojot docetakselu pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (biežums nav zināms).

### *Nervu sistēmas traucējumi*

Retos gadījumos novēroti ar docetaksela ievadīšanu saistīti krampji vai pārejošs samaņas zudums. Šīs reakcijas dažkārt novēro preparāta ievadīšanas laikā.

### *Acu bojājumi*

Ļoti reti ir aprakstīti pārejoši redzes traucējumi (fotopsijas, mirgošana, skotomas), kas parasti radās preparāta infūzijas laikā un bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tie bija atgriezeniski un pārgāja pēc infūzijas pārtraukšanas. Ļoti reti ir aprakstīta acu asarošana kopā ar konjunktivītu vai bez tā asaru kanāla aizsprostojuma dēļ, kā rezultātā ir bijusi pārlieta asarošana. Ziņots par cistoīdas makulāras tūskas (CMT) gadījumiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem.

### *Ausu un labirinta bojājumi*

Retos gadījumos ziņots par ototoksicitāti, dzirdes traucējumiem un/vai dzirdes zudumu.

### *Sirds funkcijas traucējumi*

Retos gadījumos ziņots par miokarda infarktu.

Ir aprakstīti kambaru aritmijas, ieskaitot kambaru tahikardiju (biežums nav zināms), gadījumi (dažreiz ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri tika ārstēti ar docetakselu kombinācijās ar citām zālēm, ieskaitot doksorubicīnu, 5-fluoruracilu un/vai ciklofosfamīdu.

### *Asinsvadu sistēmas traucējumi*

Reti ziņots par vēnu trombemboliju.

### *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*

Ļoti reti ir aprakstīti akūta respiratorā distresa sindroma, intersticiālas pneimonijas/pneimonīta, intersticiālas plaušu slimības, plaušu fibrozes un elpošanas mazspējas (dažreiz ar letālu iznākumu) gadījumi. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem staru terapiju, retos gadījumos ziņots par staru terapijas izraisītu pneimonītu.

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Ir aprakstīti reti enterokolīta gadījumi, ieskaitot kolītu, išēmisku kolītu un neitropēnisku enterokolītu, kuru iznākums var būt letāls (biežums nav zināms). Retos gadījumos aprakstīta dehidratācija kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu, tai skaitā enterokolīta un kuņģa-zarnu trakta perforācijas rezultātā. Reti aprakstīts *ileuss* un zarnu nosprostojums.

#### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Ļoti reti ir aprakstīts hepatīts, dažreiz letāls, galvenokārt pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem.

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Saistībā ar docetaksela lietošanu aprakstīti šādi gadījumi: ādas sarkanā vilkēde, bullozi izsitumi, piemēram, *erythema multiformae*, un smaga nevēlama ādas reakcija, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms (SDŽS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP). Saistībā ar docetaksela lietošanu ir aprakstītas sklerodermijai līdzīgas izmaiņas, pirms kurām parādās perifēriskā limfātiskā tūska. Ziņots par neatgriezeniskas alopēcijas (biežums nav zināms) gadījumiem.

#### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

Ziņots par nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju. Apmēram 20% šo gadījumu nebija akūtas nieru mazspējas riska faktoru, piemēram, vienlaicīgi netika lietotas nefrotoksiskas zāles un nebija kuņģa-zarnu trakta traucējumu.

#### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Retos gadījumos ir aprakstīts starojuma atkārtotas iedarbības fenomens.

Ir novērota atkārtota reakcija injekcijas vietā (ādas reakcijas atkārtotā agrākas ekstravazācijas vietā pēc docetaksela ievadīšanas citā vietā), kas attīstījās iepriekšējās ekstravazācijas vietā (biežums nav zināms). Šķidruma aizture nav bijusi saistīta ar akūtu oligūriju vai hipotensijas gadījumiem. Retos gadījumos novērota dehidratācija un plaušu tūska.

#### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

Ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumiem. Ziņots par hiponatriēmijas gadījumiem, kas galvenokārt saistīti ar dehidratāciju, vemšanu un pneimoniju. Novērota hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija, parasti saistībā ar kuņģa-zarnu trakta traucējumiem un īpaši ar caureju. Ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu, kas var būt letāls (biežums nav zināms).

#### *Skeleta-muskuļu sistēmas traucējumi*

Pēc docetaksela lietošanas ziņots par miozītu (biežums nav zināms).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Ir aprakstīti daži pārdozēšanas gadījumi. Antidots docetaksela pārdozēšanas gadījumam nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāatrodas specializētā nodaļā, rūpīgi jākontrolē tā dzīvībai svarīgās 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. Var veikt citus atbilstošus simptomātiskus pasākumus, ja nepieciešams.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: taksāni, ATĶ kods: L01CD 02

#### Darbības mehānisms

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis, kas veicina tubulīna apvienošanās stabilos mikrokanālos un inhibē to šķelšanos, kā rezultātā izteikti samazinās brīvā tubulīna daudzums. Docetaksela saistība ar mikrokanāliem protošķiedru daudzumu neietekmē.

*In vitro* docetaksels pārtrauc mikrotubulu tīklu šūnās, kas ir būtiski šūnu vitālajām mitotiskajām un starpfāzes funkcijām.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Klonogēnās 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 rezistento gēnu. *In vivo* docetaksela iedarbība nav atkarīga no ievadīšanas grafika un tam ir plaša spektra pretaudzēju aktivitāte pret eksperimentāliem progresējošiem peļu un cilvēka audzēju transplantātiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Krūts dziedera vēzis*

*TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu: adjuvanta terapija*

#### Pacientes ar operējamu krūts dziedera vēzi ar metastāzēm limfmezglos (TAX 316)

Daudzcentru, atklāta, randomizēta pētījuma dati apstiprina docetaksela lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu limfmezglu pozitīvu krūts dziedera vēzi un KPS 80% 18 – 70 gadu vecumā. Pēc stratifikācijas atbilstoši pozitīvo limfmezglu skaitam (1 – 3, 4+), 1491 pacienti randomizēja docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup> lietošanai 1 stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšanas (TAC grupa) vai 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna ievadīšanai, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamīda ievadīšana (FAC grupa). Abas shēmas lietoja ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā. Docetakselu ievadīja 1 stundu ilgas infūzijas veidā, visas citas zāles ievadīja intravenozas bolus injekcijas veidā pirmajā dienā. G-KSF lietoja kā sekundārās profilakses līdzekli pacientēm, kurām radās komplikēta neitropēnija (febrila neitropēnija, ilgstoša neitropēnija vai infekcija). TAC grupas pacientes saņēma antibakteriālu terapiju profilaksei, lietojot 500 mg ciprofloksacīna iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai līdzvērtīgu preparātu. Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pacientes ar pozitīviem estrogēnu un/vai progesterona receptoriem saņēma 20 mg tamoksifēna dienā līdz 5 gadiem ilgi. Adjuvantu staru terapiju nozīmēja atbilstoši pētījumā iesaistītās iestādes vadlīnijām, un to veica 69% pacienšu, kas saņēma TAC, un 72% pacienšu, kas saņēma FAC. Tika veiktas divas starpanalīzes un viena galīgā analīze. Pirmā starpanalīze bija plānota trīs gadus pēc datuma, kad pētījumā būs iesaistīta puse nepieciešamā pacienšu skaita. Otrā starpanalīze tika veikta pēc kopumā 400 gadījumiem, kad novērota dzīvildze bez slimības progresēšanas. Līdz ar to novērošanas ilguma mediāna bija 55 mēneši. Galīgā analīze tika veikta, kad visas pacientes bija sasniegušas savu 10. gada novērošanas vizīti (ja vien viņām nebija ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas saistīts notikums vai ja viņu novērošana agrāk nebija

pārtraukta). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS), bet sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze.

Galīgā analīze tika veikta ar faktisko novērošanas perioda mediānu 96 mēneši. Tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami labāka. Pēc 10 gadiem pacientēm, kas saņēma TAC, salīdzinājumā ar pacientēm, kas saņēma FAC, samazinājās recidīvu sastopamība (attiecīgi 39%, salīdzinot ar 45% gadījumu), t. i., par 6% samazinājās absolūtais risks ( $p = 0,0043$ ). Lietojot TAC, pēc 10 gadiem ievērojami uzlabojās arī kopējā dzīvildze (salīdzinājumā ar FAC, attiecīgi 76%, salīdzinot ar 69% gadījumu), t. i., par 7% samazinājās absolūtais nāves risks ( $p = 0,002$ ). Tā kā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas un kopējo dzīvildzi, 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.

Kopumā pētījuma rezultāti apliecināja pozitīvu ieguvuma un riska attiecību, lietojot TAC salīdzinājumā ar FAC.

Ar TAC ārstēto pacientu apakšgrupas analizēja atbilstoši prospektīvi noteiktiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem:

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits	Riska attiecība*	95% TI	Dzīvildze bez slimības pazīmēm		Kopējā dzīvildze	
				p =	Riska attiecība*	95% TI	p =
<b>Pozitīvo limfmezglu skaits</b>							
Kopā	745	0,80	0,68 – 0,93	0,0043	0,74	0,61 – 0,90	0,0020
1 – 3	467	0,72	0,58 – 0,91	0,0047	0,62	0,46 – 0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70 – 1,09	0,2290	0,87	0,67 – 1,12	0,2746

\*riskā attiecība mazāka par 1 liecina, ka TAC ir saistīts ar ilgāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm un ilgāku kopējo dzīvildzi, salīdzinot ar FAC

#### Pacientes ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai (GEICAM 9805)

Dati, kas iegūti atklāta, randomizēta, daudzcentru pētījuma laikā, atbalsta TAXOTERE lietošanu adjuvantai terapijai pacientēm ar operējamu krūts dziedera vēzi bez metastāzēm limfmezglos, kuras piemērotas ķīmijterapijas saņemšanai. 1060 pacientes tika randomizētas, lai adjuvantai operējama krūts dziedera vēža bez metastāzēm limfmezglos terapijai, ja ir liels recidīva risks saskaņā ar *St. Gallen* 1998. gadā izstrādātajiem kritērijiem (audzēja lielums > 2 cm un/vai negatīvs ER un PR statuss un/vai augsta histoloģiskā/nukleārā pakāpe (2. - 3. pakāpe) un/vai vecums > 35 gadiem), saņemtu vai nu 75 mg/m<sup>2</sup> lielu TAXOTERE devu, ko ievada vienu stundu pēc 50 mg/m<sup>2</sup> lielas doksorubicīna un 500 mg/m<sup>2</sup> lielas ciklofosfamīda devas (539 pacientes TAC grupā), vai 50 mg/m<sup>2</sup> lielu doksorubicīna devu, kam seko 500 mg/m<sup>2</sup> liela fluoruracila un 500 mg/m<sup>2</sup> liela ciklofosfamīda deva (521 paciente FAC grupā). Abas shēmas 6 ciklu veidā tika ievadītas vienu reizi trijās nedēļās. TAXOTERE tika ievadīts vienu stundu ilgā infūzijas veidā, bet visas pārējās zāles intravenozi tika ievadītas pirmajā dienā ik pēc trīs nedēļām. Pēc tam, kad tika randomizētas 230 pacientes, TAC grupā kļuva obligāta primāra profilakse ar G-KSF. Starp pacientēm, kuras saņēma primāru profilaksi ar G-KSF, samazinājās 4. smaguma pakāpes neitropēnijas, febrilas neitropēnijas un neitropēnisku infekciju sastopamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Abās grupās pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa pacientes ar ER+ un/vai PgR+ audzējiem līdz pieciem gadiem lietoja pa 20 mg tamoksifēna vienu reizi dienā. Saskaņā ar iestādēs, kas piedalījās pētījumā, spēkā esošajām vadlīnijām tika ordinēta adjuvanta staru terapija un to veica 57,3% pacientu, kuras saņēma TAC, un 51,2% pacientu, kuras saņēma FAC.

Tika veikta viena primārā analīze un viena atjaunotā analīze. Primārā analīze tika veikta, kad visas patientes bija novērotas ilgāk par 5 gadiem (novērošanas laika mediāna 77 mēneši). Atjaunotā analīze tika veikta, kad visas patientes bija piedalījušās 10 gadu (novērošanas laika mediāna 10 gadi un 5 mēneši) novērošanas vizītē (ja vien nebija dzīvildze bez slimības progresēšanas vai novērošana iepriekš netika pārtraukta). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (DFS) bija primārais mērķa kritērijs un kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) bija sekundārais mērķa kritērijs.

Novērošanas laika mediānā - 77 mēnešos - tika pierādīts, ka salīdzinājumā ar FAC grupu TAC grupā dzīvildze bez slimības pazīmēm ir ievērojami ilgāka. Salīdzinot ar FAC ārstētajām patientēm, ar TAC ārstētajām patientēm par 32% samazinājās recidīva risks (riska attiecība = 0,68, 95% TI (0,49 – 0,93),  $p = 0,01$ ). Novērošanas laika mediānā - 10 gados un 5 mēnešos - ar TAC ārstētām patientēm par 16,5% samazinājās recidīva risks, salīdzinot ar patientēm, kas ārstētas ar FAC (riska attiecība = 0,84, 95% TI (0,65-1,08),  $p=0,1646$ ). DFS dati nebija statistiski nozīmīgi, bet joprojām saglabājās pozitīva tendence par labu TAC terapijai.

Novērošanas laika mediānā – 77 mēnešos - TAC grupā bija lielāka kopējā dzīvildze (OS – overall survival) un salīdzinājumā ar FAC grupu ar TAC ārstētajām patientēm bija par 24% mazāks nāves risks (riska attiecība = 0,76, 95% TI (0,46 – 1,26),  $p = 0,29$ ). Tomēr OS abās šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās. Novērošanas laika mediānā - 10 gados un 5 mēnešos – ar TAC ārstētām patientēm par 9% samazinājās mirstība, salīdzinot ar patientēm, ko ārstēja ar FAC (riska attiecība = 0,91, 95% TI (0,63-1,32)). Dzīvildze bija 93,7% TAC grupā un 91,4% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 8 gadiem un 91,3% TAC grupā un 89% FAC grupā novērošanas brīdī pēc 10 gadiem.

#### Pozitīva ieguvuma un riska attiecība TAC grupā, salīdzinot ar FAC grupu, palika nemainīga.

Ar TAC ārstētās patientes tika analizētas primārā analīzē (novērošanas laika mediāna 77 mēneši) saskaņā ar prospektīvi definētiem galvenajiem prognostiskajiem faktoriem (skatīt tabulu tālāk):

Apakšgrupu analīze – adjuvanta terapija pacientēm, pētot krūts dziedzera vēzi bez metastāzēm limfmezglos  
(Ārstētās grupas analīzes rezultāti)

Pacienšu apakšgrupa	Pacienšu skaits TAC grupā	Dzīvildze bez slimības pazīmēm	
		Riska attiecība*	95 % TI
<b>Kopā</b>	539	0,68	0,49 - 0,93
<b>1. vecuma grupa</b>			
< 50 gadi	260	0,67	0,43 - 1,05
≥ 50 gadi	279	0,67	0,43 - 1,05
<b>2. vecuma grupa</b>			
< 35 gadiem	42	0,31	0,11 - 0,89
≥ 35 gadiem	497	0,73	0,52 - 1,01
<b>Hormonreceptoru statuss</b>			
Negatīvs	195	0,7	0,45 - 1,1
Pozitīvs	344	0,62	0,4 - 0,97
<b>Audzēja lielums</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43 - 1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45 - 1,04
<b>Histoloģiskā pakāpe</b>			
1. pakāpe (tostarp arī nevērtētās pakāpes)	64	0,79	0,24 - 2,6
2. pakāpe	216	0,77	0,46 - 1,3
3. pakāpe	259	0,59	0,39 - 0,9
<b>Menopauzes statuss</b>			
Pirms menopauzes	285	0,64	0,40 - 1
Pēc menopauzes	254	0,72	0,47 - 1,12

\*riska attiecība (TAC/FAC), kas mazāka par 1, norāda, ka TAC lietošana ir saistīta ar lielāku dzīvildzi bez slimības pazīmēm nekā FAC lietošana.

Tika veikta pētnieciska apakšgrupu analīze par dzīvildzi bez slimības pazīmēm pacientēm (ITT populācijā), kuras atbilda 2009. g. St. Gallen ķīmijterapijas kritērijiem. Turpmāk parādīti rezultāti

	TAC	FAC	Riska attiecība (TAC/FAC)	
Apakšgrupas	(n = 539)	(n = 521)	(95% TI)	p vērtība
Atbilst relatīvajām ķīmijterapijas indikācijām <sup>a</sup>				
Nē	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Jā	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaksels, doksorubicīns un ciklofosfamīds

FAC = 5-fluoruracils, doksorubicīns un ciklofosfamīds

TI = ticamības intervāls; ER = estrogēnu receptors

PR – progesterona receptors

<sup>a</sup> ER/PR negatīvs vai 3. pakāpes vai audzēja lielums > 5 cm

Aprēķinot riska attiecību, tika izmantots Koksas proporcionālā riska modelis ar terapijas grupu kā faktoru.



### *TAXOTERE monoterapijā*

Ir veikti divi randomizēti III fāzes salīdzinoši docetaksela pētījumi, kas ietvēra 326 un 392 pacientes ar krūts dziedzeru vēzi, kas bija neveiksmīgi ārstētas attiecīgi ar alkilējošajiem un antraciklīna grupas preparātiem. Pacientes ar trīs nedēļu intervālu saņēma ieteikto preparāta devu – 100 mg/m<sup>2</sup>.

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar alkilējošajiem preparātiem, docetakselu salīdzināja ar doksorubicīnu (75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc trīs nedēļām). Neietekmējot kopējo dzīvildzi (15 mēneši docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 14 mēnešiem doksorubicīna gadījumā,  $p = 0,38$ ) vai laiku līdz progresēšanai (27 nedēļas docetaksela gadījumā, salīdzinot ar 23 nedēļām doksorubicīna gadījumā,  $p = 0,54$ ), docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (52%, salīdzinot ar 37%,  $p = 0,01$ ) un saīsina laika periodu līdz atbildes reakcijai (12 nedēļas, salīdzinot ar 23 nedēļām,  $p = 0,007$ ). Trim pacientēm (2%), kas saņēma docetakselu, terapiju pārtrauca sakarā ar šķidrumsa aizturi, kamēr 15 pacientēm (9%), kas saņēma doksorubicīnu, terapiju pārtrauca sakarā ar kardiotoxicitāti (trīs nāvējošas sirds mazspējas gadījumi).

Pacientēm, kas bija neveiksmīgi ārstētas ar antraciklīna grupas preparātiem, docetakselu salīdzināja ar mitomicīna C un vinblastīna kombināciju (12 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 6 nedēļām un 6 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām). Docetaksels palielina atbildes reakcijas rādītāju (33%, salīdzinot ar 12%,  $p < 0,0001$ ), pagarina laika periodu līdz progresēšanai (19 nedēļas, salīdzinot ar 11 nedēļām,  $p = 0,0004$ ) un palielina kopējo dzīvildzi (11 mēneši, salīdzinot ar 9 mēnešiem,  $p = 0,01$ ).

Šo divu III fāzes pētījumu laikā novērotais docetaksela drošuma profils atbilst II fāzes pētījumu laikā novērotajam drošuma profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Veica atklātu, daudzcentru, randomizētu 3. fāzes pētījumu, lai salīdzinātu docetaksela monoterapiju un paklitakselu progresējoša krūts vēža ārstēšanai pacientēm, kurām iepriekšējā terapijā tika izmantots antraciklīns. Kopumā tika randomizētas 449 pacientes, lai saņemtu TAXOTERE monoterapiju 100 mg/m<sup>3</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā vai paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> 3 stundu ilgas infūzijas veidā. Abus preparātus ievadīja ik pēc 3 nedēļām.

Neietekmējot primāro rezultātu, kopējo atbildes reakciju (32%, salīdzinot ar 25%,  $p = 0,10$ ), docetaksels palielināja laika līdz slimības progresēšanai mediānu (24,6 nedēļas, salīdzinot ar 15,6 nedēļām;  $p < 0,01$ ) un dzīvildzes mediānu (15,3 mēneši, salīdzinot ar 12,7 mēnešiem;  $p = 0,03$ ).

3./4. pakāpes blakusparādības biežāk novēroja, lietojot docetaksela monoterapiju (55,4%), salīdzinot ar paklitakselu (23,0%).

### *TAXOTERE kombinācijā ar doksorubicīnu*

Ir veikts viens plašs randomizēts III fāzes pētījums, kas ietvēra 429 pacientes ar metastātisku audzēju, kas iepriekšēju terapiju nebija saņēmušas. Izmantoja doksorubicīnu (50 mg/m<sup>2</sup>) kopā ar docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT kombinācija), ko salīdzināja ar doksorubicīna (60 mg/m<sup>2</sup>) kombināciju ar ciklofosfamīdu (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC kombinācija). Abus ievadīšanas režīmus izmantoja ik pēc trīs nedēļām.

- AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, laika periods līdz progresēšanai (TTP) bija ievērojami ilgāks,  $p = 0,0138$ . Laika līdz progresēšanai mediāna bija 37,3 nedēļas (95% TI: 33,4 - 42,1) AT kombinācijas gadījumā un 31,9 nedēļas (95% TI: 27,4 - 36,0) – AC kombinācijas gadījumā.
- Kopējais atbildes reakcijas rādītājs AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, bija ievērojami augstāks,  $p = 0,009$ . Kopējā atbildes reakcija AT kombinācijas gadījumā bija 59,3% (95% TI: 52,8 - 65,9), salīdzinot ar AC kombināciju, kad kopējā atbildes reakcija bija 46,5% (95% TI: 39,8 - 53,2).

Šajā pētījumā AT kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AC kombināciju, novēroja biežākus smagas

neitropēnijas (90%, salīdzinot ar 68,6%), febrilas neitropēnijas (33,3%, salīdzinot ar 10%), infekciju (8%, salīdzinot ar 2,4%), caurejas (7,5%, salīdzinot ar 1,4%), astēnijas (8,5%, salīdzinot ar 2,4%) un sāpju (2,8%, salīdzinot ar 0%) gadījumus. No otras puses, AC kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar AT kombināciju, novēroja biežākus smagas anēmijas (15,8%, salīdzinot ar 8,5%) gadījumus un, turklāt, biežākus smagas kardiotoksicitātes gadījumus: sastrēguma sirds mazspēju (3,8%, salīdzinot ar 2,8%), absolūtu KKKIF samazināšanos par  $\geq 20\%$  (13,1%, salīdzinot ar 6,1%), absolūtu KKKIF samazināšanos par  $\geq 30\%$  (6,2%, salīdzinot ar 1,1%). Toksicitātes izraisītus nāves gadījumus novēroja 1 pacientei AT kombinācijas gadījumā (sastrēguma sirds mazspēja) un 4 pacientēm AC kombinācijas gadījumā (1 – sakarā ar septisku šoku un 3 – sakarā ar sastrēguma sirds mazspēju). Abos gadījumos dzīves kvalitātes, ko vērtēja pēc EORTC anketas, rādītāji ir salīdzināmi un stabili gan terapijas, gan novērošanas laikā.

#### TAXOTERE kombinācijā ar trastuzumabu

Docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu pētīja pacientēm ar metastātisku krūts dziedzera vēzi, kurām novēro izteiktu HER2 ekspresiju un kuras iepriekš nav saņēmušas metastātiskas slimības ķīmijterapiju. 186 pacientes randomizēja docetaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas antraciklīna preparātu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Docetaksela un trastuzumaba kombinācija bija efektīva pacientēm neatkarīgi no tā, vai viņas iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju. Galvenais tests, ko šajā pivotālajā pētījumā izmantoja HER2 statusa noteikšanai, bija imūnhistoķīmija (IHC). Nelielu daļu pacienšu pārbaudīja, izmantojot fluorescences in situ hibridizāciju (FISH). Šajā pētījumā 87% pacienšu bija IHC 3+ slimība, un 95% iesaistīto pacienšu bija IHC 3+ un/vai FISH pozitīva slimība. Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Raksturlielums	Docetaksels kombinācijā ar trastuzumabu <sup>1</sup> n = 92	Docetaksels <sup>1</sup> n = 94
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (9,2 – 15,0)	5,1 (4,4 – 6,2)
TTP mediāna (mēneši) (95% TI)	10,6 (7,6 – 12,9)	5,7 (5,0 – 6,5)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6 – 28,9)

TTP = laiks līdz progresēšanai; “ne” nozīmē, ka to nevar aprēķināt vai tas vēl nebija sasniegts.

<sup>1</sup>Pilna analīzes grupa (*intent-to-treat*, pacienti, kuriem nozīmēta ārstēšana)

<sup>2</sup> Aprēķinātā dzīvildzes mediāna

#### TAXOTERE kombinācijā ar kapecitabīnu

Viena randomizēta kontrolēta daudzcentru III fāzes pētījuma dati apstiprina, ka docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu ir lietderīgi izmantot, lai ārstētu pacientes ar lokāli izplatītu vai metastātisku krūts dziedzera vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, tai skaitā ar antraciklīniem. Šajā pētījumā 255 pacientēm randomizēti nozīmēja docetakselu ( $75 \text{ mg/m}^2$  1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīnu ( $1250 \text{ mg/m}^2$  divas reizes dienā 2 nedēļas ilgi, pēc kā seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods). 256 pacientēm randomizēti nozīmēja tikai docetakselu ( $100 \text{ mg/m}^2$  1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, dzīvildze bija lielāka ( $p = 0,0126$ ). Dzīvildzes mediāna grupā, kas saņēma docetakselu kombinācijā ar kapecitabīnu, bija 442 dienas, salīdzinot ar 352 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu. Kopējais objektīvais atbildes reakcijas rādītājs visā randomizētajā pacienšu grupā (pētnieka vērtējums) bija 41,6% grupā, kas saņēma docetakselu kopā ar kapecitabīnu, salīdzinot ar 29,7% grupā, kas saņēma tikai

docetakselu ( $p = 0,0058$ ). Laika posms līdz slimības progresēšanai grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, bija ilgāks ( $p < 0,0001$ ). Laika līdz progresēšanai mediāna bija 186 dienas grupā, kas saņēma docetaksela un kapecitabīna kombināciju, salīdzinot ar 128 dienām grupā, kas saņēma tikai docetakselu.

### Nesīkšūnu plaušu vēzis

*Pacienti, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju kopā ar staru terapiju vai bez tās*

III fāzes pētījumā pacientiem, kuri agrāk saņēmuši ārstēšanu, salīdzinot ar uzturošo aprūpi, laika periods līdz slimības progresēšanai (12,3 nedēļas, salīdzinot ar 7 nedēļām) un kopējā dzīvildze bija ievērojami ilgāka grupā, kas saņēma 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela. 1 gada dzīvildze docetaksela gadījumā, salīdzinot ar uzturošo aprūpi (16%), bija ievērojami ilgāka (40%).

Pacientiem, ko ārstēja ar docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>), salīdzinot ar uzturošo aprūpi, novēroja mazāku nepieciešamību pēc morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ( $p < 0,01$ ), ne-morfīna grupas analgētiskajiem līdzekļiem ( $p < 0,01$ ), kā arī citām ar slimību saistītajām zālēm ( $p = 0,06$ ) vai staru terapijas ( $p < 0,01$ ).

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) vērtētajiem pacientiem bija 6,8%, bet atbildes reakcijas ilguma mediāna – 26,1 nedēļa.

*TAXOTERE kombinācijā ar platīna grupas preparātiem pacientiem, kuri ķīmijterapiju iepriekš nav saņēmuši*

III fāzes klīniskā pētījumā 1218 pacientiem ar nerezecējamu IIIB vai IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi (KPS = 70% vai vairāk), kuri agrāk šī stāvokļa terapijai ķīmijterapiju nav saņēmuši, randomizēti nozīmēja vienu no sekojošiem terapijas režīmiem: docetaksels (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā, pēc kā tūlīt ievada cisplatīnu (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (TCis); docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar karboplatīnu (AUC 6 mg/ml·min) 30 līdz 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, vai 4 nedēļu cikls, kura laikā 1., 8., 15. un 22. dienā 6 līdz 10 minūšu laikā ievada vinorelbīnu (V) 25 mg/m<sup>2</sup>, pirmajā dienā pēc vinorelbīna (V) ievadīšanas nozīmējot 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna (VCis).

Dati par dzīvildzi, laika līdz slimības progresēšanai mediānu un atbildes reakcijas rādītāju divās pētījuma grupās ir atainoti sekojošā tabulā:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiskā analīze
Kopējā dzīvildze (primārais mērķa kritērijs): Dzīvildzes mediāna (mēneši)	11,3	10,1	Riska attiecība: 1,122 [97,2% TI: 0,937; 1,342]*
1 gada dzīvildze (%)	46	41	Terapijas atšķirība: 5,4% [95% TI: -1,1; 12,0]
2 gadu dzīvildze (%)	21	14	Terapijas atšķirība: 6,2% [95% TI: 0,2; 12,3]
Laika līdz slimības progresēšanai mediāna (nedēļas):	22,0	23,0	Riska attiecība: 1,032 [95% TI: 0,876; 1,216]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (%):	31,6	24,5	Terapijas atšķirība: 7,1% [95% TI: 0,7; 13,5]

\* : Koriģēts daudzkārtējiem salīdzinājumiem un pielāgots stratifikācijas faktoriem (slimības stadija un terapijas veikšanas reģions), pamatojoties uz vērtējamo pacientu grupu.

Sekundārie mērķa kritēriji ietver sāpju izmaiņas, kopējo dzīves kvalitātes vērtējumu pēc *EuroQoL-5D*,

plaušu vēža simptomu skalas un *Vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc Karnovska (Karnofsky performance status)* pārmaiņas. Šo mērķa kritēriju rezultāti apstiprina primāro mērķa kritēriju rezultātus.

Docetaksela/ karboplatīna kombinācijas gadījumā, salīdzinot ar references terapijas režīmu ar VCis, ne līdzvērtīga, ne arī zemāka efektivitāte nav pierādīta.

### Priekšdziedzera vēzis

#### Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Docetaksela drošums un efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu metastātisku priekšdziedzera vēzi tika izvērtēta randomizētā daudzcentru III fāzes pētījumā (TAX 327). Kopumā 1006 pacienti ar KPS  $\geq 60$  tika randomizēti sekojošās terapijas grupās:

- docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;
- docetaksels 30 mg/m<sup>2</sup> vienreiz nedēļā pirmās 5 nedēļas 5 ciklu veidā, kur viens cikls ir 6 nedēļas.
- mitoksantrons 12 mg/m<sup>2</sup> katru trešo nedēļu 10 ciklu veidā;

Visās trīs grupās ilgstoši lietoja kombināciju ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā.

Pacientiem, kuri terapijā saņēma docetakselu katru trešo nedēļu, tika pierādīta būtiski garāka kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar pacientiem, kuri terapijā saņēma mitoksantronu. Dzīvildzes pagarināšanās docetaksela iknedēļas grupā nebija statistiski būtiska salīdzinājumā ar mitoksantrona kontroles grupu. Efektivitātes galarezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti sekojošā tabulā:

Mērķa kritērijs	Docetaksels katru trešo nedēļu	Docetaksels katru nedēļu	Mitoksantrons katru trešo nedēļu
Pacientu skaits	335	334	337
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	18,9	17,4	16,5
95% TI	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Riska attiecība	0,761	0,912	--
95% TI	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1,113)	--
p - vērtība <sup>†</sup>	0,0094	0,3624	--
Pacientu skaits	291	282	300
PSA** atbildes reakcijas rādītājs (%)	45,4	47,9	31,7
95% TI	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
p - vērtība*	0,0005	< 0,0001	--
Pacientu skaits	153	154	157
Sāpju atbildes reakcijas rādītājs (%)	34,6	31,2	21,7
95% TI	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
p - vērtība*	0,0107	0,0798	--
Pacientu skaits	141	134	137
Audzēja atbildes reakcijas rādītājs (%)	12,1	8,2	6,6
95% TI	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 – 12,1)
p - vērtība*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup> stratificēts *log rank* tests

\*statistiskās ticamības robežvērtība = 0,0175

\*\*PSA: priekšdziedzera specifiskais antigēns

Ņemot vērā, ka, lietojot docetakselu katru nedēļu, drošuma profils ir labāks nekā lietojot docetakselu ik pēc 3 nedēļām, iespējams, ka noteiktam skaitam pacientu docetaksela lietošana katru nedēļu var būt lietderīga.

Vispārējās dzīves kvalitātes ziņā nebija statistisku atšķirību starp pētījuma grupām.

### Metastātisks hormonjutīgs priekšdziedzera vēzis

#### *STAMPEDE pētījums*

Vienlaicīgi ar standarta aprūpi (ADT) ievadīta docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar augsta riska lokāli progresējošu vai metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā, daudzcentru, vairāku grupu, vairāku posmu (multi-arm multi-stage - *MAMS*) pētījumā ar nepārtrauktu II/III fāzes dizainu (STAMPEDE – MRC PR08). Interesējošajās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 1776 vīriešu dzimuma pacienti:

- standarta aprūpe + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai standarta aprūpe.

Docetakselu lietoja kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu pa 5 mg divreiz dienā ilgstoši.

1086 (61%) no 1776 randomizētajiem pacientiem bija metastātiska slimība, 362 pacienti bija randomizēti docetaksela lietošanai kopā ar standarta aprūpi, 724 saņēma tikai standarta aprūpi.

Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai standarta aprūpes grupā; pievienojot docetakselu standarta aprūpei, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 19 mēnešiem (RA = 0,76, 95% TI = 0,62-0,92, p=0,005).

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu un standarta aprūpi pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (STAMPEDE)

Mērķa kritērijs	Docetaksels + standarta aprūpe	Tikai standarta aprūpe
Pacientu ar metastātisku priekšdziedzera vēzi skaits	362	724
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	62	43
95% TI	51-73	40-48
Koriģēta riska attiecība		0,76
95% TI		(0,62-0,92)
p - vērtība <sup>a</sup>		0,005
Dzīvildze bez neveiksmes <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,4	12
95% TI	16,8-25,2	9,6-12
Koriģēta riska attiecība		0,66
95% TI		(0,57-0,76)
p - vērtība <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> p - vērtība aprēķināta, izmantojot varbūtības attiecību testu, un koriģēta atbilstoši visiem stratifikācijas faktoriem (izņemot centru un plānoto hromoterapiju), un stratificēta atbilstoši pētījuma periodam

<sup>b</sup> Dzīvildze bez neveiksmes: laiks no randomizācijas līdz pirmajam pierādījumam par vismaz vienu bioķīmisko neveiksmi (definēta kā PSA līmeņa paaugstināšanās par 50%, salīdzinot ar minimālo vērtību 24 nedēļu laikā, un virs 4 ng/ml, ko apstiprina atkārtotas analīzes vai ārstēšana); progresēšana vai nu vietēji, limfmezglos, vai arī distāli metastazējoties; ar skeletu saistīts notikums; vai nāve no priekšdziedzera vēža.

### CHAARTED pētījums

Androgēnu deprivācijas terapijas (ADT) sākumā lietota docetaksela drošumu un efektivitāti pacientiem ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi vērtēja randomizētā III fāzes daudzcentru pētījumā (CHAARTED). Divās terapijas grupās tika iekļauti pavisam 790 vīriešu dzimuma pacienti:

- ADT + docetaksels 75 mg/m<sup>2</sup> ADT sākumā, ievadot ik pēc 3 nedēļām 6 ciklu veidā;
- tikai ADT.

Kopējās dzīvildzes mediāna docetaksela terapijas grupā bija ievērojami lielāka nekā tikai ADT grupā; pievienojot docetakselu ADT, kopējās dzīvildzes mediāna palielinājās par 13,6 mēnešiem (riska attiecība (RA) = 0,61, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Efektivitātes rezultāti docetaksela grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu ir apkopoti turpmāk tabulā:

Docetaksela un ADT efektivitāte, ārstējot pacientus ar metastātisku hormonjutīgu priekšdziedzera vēzi (CHAARTED)

Mērķa kritērijs	Docetaksels +ADT	Tikai ADT
Pacientu skaits	397	393
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)		
Visi pacienti	57,6	44,0
95% TI	49,1-72,8	34,4-49,1
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,47-0,80)	--
p - vērtība <sup>a</sup>	0,0003	--
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (mēneši)	19,8	11,6
95% TI	16,7-22,8	10,8-14,3
Koriģēta riska attiecība	0,60	--
95% TI	0,51-0,72	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	P < 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 6 mēnešiem – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
PSA atbildes reakcija** pēc 12 mēnešiem – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vāzīm <sup>b</sup>		
Mediāna (mēneši)	20,2	11,7
95% TI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,51-0,72)	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--
Laiks līdz klīniskai progresēšanai <sup>c</sup>		
Mediāna (mēneši)	33,0	19,8
95% TI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Koriģēta riska attiecība	0,61	--
95% TI	(0,50-0,75)	--
p - vērtība <sup>a</sup> *	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Laika līdz notikumam mainīgie: stratificēts *log rank* tests.

Atbildes reakcijas mainīgie: Fišera precīzais tests

\* p - vērtība aprakstīšanai.

\*\* PSA atbildes reakcija: priekšdziedzera specifiskā antigēna atbildes reakcija: PSA līmenis < 0,2 ng/ml, ko nosaka divos secīgos mērījumos ar vismaz 4 nedēļu starplaiku.

<sup>b</sup> Laiks līdz pret kastrāciju rezistentam priekšdziedzera vāzīm = laiks no randomizācijas līdz PSA līmeņa paaugstināšanās brīdim vai līdz klīniskai progresēšanai (piemēram, simptomātisku metastāžu kaulos pieaugums, progresēšana saskaņā ar Atbildes Reakcijas Izvērtēšanas Kritērijiem norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST*) vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu), atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

<sup>c</sup> Laiks līdz klīniskai progresēšanai = laiks no randomizācijas līdz klīniskai progresēšanai (t.i., metastāžu kaulos simptomu pastiprināšanās; progresēšana saskaņā ar RECIST; vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu).

### Kuņģa adenokarcinoma

Tika veikts daudzcentru, atklāts, randomizēts pētījums, lai novērtētu docetaksela drošumu un efektivitāti, ārstējot pacientus ar metastātisku kuņģa adenokarcinomu, tostarp kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas iepriekš nav saņēmuši metastātiskas slimības ķīmijterapiju. Kopumā 445 pacienti ar KPS > 70 tika ārstēti vai nu ar docetakselu (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) kombinācijā ar cisplatīnu (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un 5-fluoruracilu (F) (750 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas ilgi) vai cisplatīnu (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un 5-fluoruracilu (1000 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas ilgi). Terapijas cikla ilgums bija 3 nedēļas TCF grupai un 4 nedēļas CF grupai. Ciklu skaita uz pacientu mediāna bija 6 cikli (robežās no 1 līdz 16) TCF grupā, salīdzinot ar 4 cikliem (robežās no 1 līdz 12) CF grupā. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz progresēšanai (TTP). Progresēšanas riska mazināšanās bija 32,1% un tas tika saistīts ar daudz ilgāku TTP (p = 0,0004) par labu TCF grupai. Kopējā dzīvildze arī bija nozīmīgi ilgāka (p = 0,0201) TCF grupā ar mirstības riska mazināšanos par 22,7%. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti turpmāk redzamā tabulā:

#### Docetaksela efektivitāte pacientu ar kuņģa adenokarcinomu ārstēšanā

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
TTP mediāna (mēneši) (95% TI)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	1,473 (1,189 – 1,825) 0,0004	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	9,2 (8,38 – 10,58)	8,6 (7,16 – 9,46)
2 gadu vērtējums (%)	18,4	8,8
Riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	
Kopējā atbildes reakcija (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-vērtība	0,0106	
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija (%)	16,7	25,9

\*Nestratificēts log-rank tests

Apakšgrupu (pēc vecuma, dzimuma un rases) analīzes liecināja par labu TCF grupai, salīdzinot ar CF grupu.

Dzīvildzes papildus analīzes, ko veica ar novērošanas perioda mediānu 41,6 mēneši, vairs neatklāja statistiski nozīmīgas atšķirības, tomēr vienmēr liecināja par TCF shēmas pārkumu, un pierādīja, ka 18 – 30 mēnešu novērošanas laikā ir skaidri redzams TCF pārkums pār CF.

Kopumā dzīves kvalitātes (QoL) un klīniskā ieguvuma rezultāti liecināja par izteiktāku uzlabošanos TCF grupā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar TCF, bija ilgāks laiks līdz galējas vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās brīdim par 5% atbilstoši QLQ-C30 anketai (p = 0,0121) un ilgāks laiks līdz galējas Karnofska funkcionālā stāvokļa (*Karnofsky performance status*) pasliktināšanās (p = 0,0088) brīdim, salīdzinot ar CF ārstētiem pacientiem.



## Galvas un kakla vēzis

- Indukcijas ķīmijterapija, km seko staru terapija (TAX 323)

Docetaksela lietošanas drošumu un efektivitāti indukcijas terapijā pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) vērtēja III fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā (TAX323). Šajā pētījumā 358 pacienti ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN un stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) saņēma docetakselu (T) 75 mg/m<sup>2</sup> un pēc tam cisplatīnu (P) 75 mg/m<sup>2</sup>, un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 750 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā 5 dienas. Šo shēmu lietoja ik pēc trīs nedēļām 4 ciklu veidā, ja novēroja kaut nelielu atbildes reakciju (audzēju divdimensiju izmēra samazināšanās par  $\geq 25\%$ ) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar minimālo intervālu 4 nedēļas un maksimālo intervālu 7 nedēļas, pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (TPF/RT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> un pēc tam 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā 5 dienas. Šādu shēmu ievadīja ik pēc trim nedēļām 4 ciklu veidā, ja tika novērota vismaz minimāla atbildes reakcija (par  $\geq 25\%$  vai vairāk divdimensionāli mērīta audzēja lieluma samazināšanās) pēc 2 cikliem. Ķīmijterapijas beigās ar vismaz 4 nedēļu starplaiku, bet ne vairāk kā 7 nedēļas, pacienti, kuru slimība neprogresēja, saņēma staru terapiju (RT) atbilstoši iestādes vadlīnijām 7 nedēļas (PF/RT). Lokāli-reģionālo terapiju ar apstarošanu veica vai nu ar standarta frakciju (1,8 Gy – 2,0 Gy reizi dienā 5 dienas nedēļā, kopējā deva 66 – 70 Gy), vai paātrinātās/hiperfrakcionētās staru terapijas shēmās (divreiz dienā ar minimālo starpfrakciju intervālu 6 stundas, 5 dienas nedēļā). Kopumā paātrinātajām shēmām tika ieteikts 70 Gy un hiperfrakcionētajām shēmām 74 Gy. Pēc ķīmijterapijas bija atļauta ķirurģiska rezekcija – pirms vai pēc staru terapijas. Pacienti, kas saņēma TPF, saņēma arī profilaktisku ārstēšanu ar antibiotiskiem preparātiem – ciprofloksacīnu pa 500 mg iekšķīgi divreiz dienā 10 dienas, sākot katra cikla 5. dienā, vai ekvivalentu terapiju. Šī pētījuma primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez progresēšanas (PFS) – TPF grupā bija nozīmīgi ilgāka nekā PF grupā –  $p = 0,0042$  (PFS mediāna: attiecīgi 11,4, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem) ar novērošanas laika mediānu 33,7 mēneši. Kopējās dzīvildzes mediāna TPF grupā arī bija nozīmīgi labāka nekā PF grupā (OS mediāna: attiecīgi 18,6, salīdzinot ar 14,5 mēnešiem) ar 28% mirstības riska samazināšanos,  $p = 0,0128$ . Efektivitātes rezultāti parādīti tabulā tālāk.

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>Docetaksels + Cis+5-FU n = 177</b>	<b>Cis+5-FU n = 181</b>
Dzīvildzes bez progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Koriģētā riska attiecība (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz ķīmijterapiju (%) (95% TI) ***p- vērtība	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Labākā vispārējā atbildes reakcija uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- staru terapija] (%) (95% TI) ***p- vērtība	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Atbildes reakcijas ilguma uz ķīmijterapiju ± staru terapiju mediāna (mēneši) (95% TI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 5-FU

\*Cox modelis (koriģējot attiecībā uz primāro audzēja lokalizāciju, T un N klīniskajām stadijām un PSWHO)

\*\*Logrank tests

\*\*\* Chi-kvadrāta tests

*Dzīves kvalitātes raksturlielumi*

TPF ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgi mazāku vispārējā veselības punktu skaita samazinājumu nekā tiem, kurus ārstēja ar PF (p = 0,01, izmantojot EORTC QLQ-C30 skalū).

*Klīniskā ieguvuma raksturlielumi*

Vispārējā stāvokļa skalas galvas un kakla (PSS-HN) apakšskalas, kas izstrādāta, lai noteiktu runas saprotamību, spēju ēst publiskā vietā un diētas atbilstību normai, rezultāti TPF grupā bija daudz labāki nekā PF grupā.

Laika mediāna līdz pirmajam vispārējā stāvokļa pasliktināšanās brīdim pēc PVO novērtējuma TPF grupā bija daudz lielāka nekā PF grupā. Sāpju intensitātes punktu skaits ārstēšanas laikā uzlabojās abās grupās, kas liecina par adekvātu pretsāpju terapiju.

- Indukcijas ķīmijterapija, kam seko ķīmijterapija un staru terapija (TAX 324)  
 Docetaksela drošums un efektivitāte pacientu ar lokāli progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi (SCCHN) indukcijas terapijā tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā II fāzes pētījumā (TAX 324). Šajā pētījumā 501 pacients ar lokāli progresējošu SCCHN un vispārējo stāvokli atbilstoši PVO klasifikācijai 0 vai 1 tika randomizēts vienā no divām grupām. Pētījuma populācija ietvēra pacientus ar tehniski nerezecējamu audzēju, pacientus ar mazu ķirurģiskas izārstēšanas iespējamību un pacientus, kuru terapijas mērķis bija orgāna saglabāšana. Efektivitātes un drošuma vērtējums ietvēra tikai dzīvildzes rezultātus, un orgāna saglabāšanas izdošanās netika oficiāli vērtēta. Pacienti docetaksela grupā saņēma docetakselu (T) 75 mg/m<sup>2</sup> intravenozas infūzijas veidā 1. dienā, pēc tam ievadīja cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, bet pēc tam veica nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā infūziju no 1. līdz 4. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma ķīmijterapiju un staru terapiju (CRT) atbilstoši protokolam (TPF/CRT). Pacienti salīdzinošajā grupā saņēma cisplatīnu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minūšu – 3 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā un pēc tam nepārtrauktu intravenozu 5-fluoruracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> dienā infūziju no 1. līdz 5. dienai. Ciklus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām, kopumā veicot 3 ciklus. Visi pacienti, kuriem slimība neprogresēja, saņēma CRT atbilstoši protokolam (PF/CRT). Pacienti abās terapijas grupās pēc sākotnējās ķīmijterapijas 7 nedēļas saņēma CRT ar minimālo intervālu 3 nedēļas un ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējā cikla sākšanas (22. – 56. pēdējā cikla diena). Staru terapijas laikā karboplatīnu (AUC 1,5) ievadīja reizi nedēļā vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, maksimāli 7 devas. Apstarošanu veica ar megavoltāžas aprīkojumu, izmantojot frakcionēšanu reizi dienā (2 Gy dienā, 5 dienas nedēļā 7 nedēļas, kopējā deva 70 – 72 Gy). Slimības primārās lokalizācijas un/vai kakla operāciju varēja apsvērt jebkurā laikā pēc CRT pabeigšanas. Visi pacienti pētījuma docetaksela grupā profilaktiski saņēma antibiotikas. Lietojot docetakselu saturošu shēmu, šī pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs, kopējā dzīvildze (OS), bija nozīmīgi ilgāka (*log-rank* tests,  $p = 0,0058$ ), nekā lietojot PF (OS mediāna: 70,6, salīdzinot ar 30,1 mēneši), mirstības risks samazinājās par 30%, salīdzinot ar PF (riska attiecība (HR) = 0,70, 95% ticamības intervāls (TI) = 0,54 – 0,90), kopējā novērošanas laika mediāna 41,9 mēneši. Sekundārais mērķa kritērijs, PFS, liecināja par progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 29% un PFS mediānas uzlabošanos par 22 mēnešiem (35,5 mēneši TPF un 13,1 mēneši PF). Tas bija arī statistiski nozīmīgi, HR bija 0,71; 95% TI 0,56 – 0,90; *log-rank* tests  $p = 0,004$ . Efektivitātes rezultāti apkopoti tālāk tabulā:

Docetaksela efektivitāte indukcijas terapijā pacientiem ar lokāli progresējošu SCCHN (mērķtiecīgas ārstēšanas analīze)

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>Docetaksels + Cis+5-FU n = 255</b>	<b>Cis+5-FU n = 246</b>
Kopējā dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Riska attiecība: (95% TI) *p-vērtība	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6-20,2)
Riska attiecība (95% TI) **p- vērtība	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) pret ķīmijterapiju (%) (95% TI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vērtība	0,070	
Labākā vispārējā atbildes reakcija (CR + PR) uz pētāmo ārstēšanu [ķīmijterapija +/- ķīmijterapija un staru terapija] (%) (95% TI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vērtība	0,209	

Riska attiecība mazāka par 1 par labu docetaksels + cisplatīns + 5-FU

\*nekorīgēts *log-rank* tests

\*\*nekorīgēts *log-rank* tests, nekorīgēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

\*\*\* *Chi*-kvadrāta tests, nekorīgēts attiecībā uz vairākiem salīdzinājumiem

NP – nav piemērojams

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt TAXOTERE pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās, ārstējot krūts dziedzeru vēzi, prostatas vēzi, kuņģa karcinomu un galvas un kakla vēzi, izņemot II un III tipa mazāk diferencētu nazofaringeālu karcinomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Docetaksela farmakokinētika ir vērtēta, I fāzes pētījumu laikā pacientiem ar vēzi ievadot 20 – 115 mg/m<sup>2</sup> devas. Docetaksela farmakokinētikas īpašības nav atkarīgas no devas lieluma un atbilst trīs nodalījumu farmakokinētikas modelim; kad paraugi ir ņemti līdz 24 stundām pēc kārtas, eliminācijas pusperioda  $\alpha$ ,  $\beta$  un  $\gamma$  (terminālā) fāze ilgst attiecīgi 4 minūtes, 36 minūtes un 11,1–17,5 stundas. Papildpētījumā, kurā tika vērtēta līdzīgu docetaksela devu (75–100 mg/m<sup>2</sup>) farmakokinētika, bet tikai ilgākā laikposmā (vairāk kā 22 dienas), tika novērots garāks vidējais terminālais eliminācijas pusperiods – 91 līdz 120 stundas. Vēlīnā fāze ir daļēji saistīta ar lēnu docetaksela izvadi no organisma perifērijas.

## Izkliede

Pēc 100 mg/m<sup>2</sup> devas, kas ievadīta vienu stundu ilgās infūzijas veidā, tika panākta 3,7 µg/ml maksimālā koncentrācija plazmā, kam atbilstošā AUC vērtība ir 4,6 h·µg/ml. Vidējās kopējās organisma klīrensa un izkļedes tilpuma vērtības stabilas koncentrācijas apstākļos attiecīgi ir 21 l/h/m<sup>2</sup> un 113 l. Kopējā organisma klīrensa variācijas atsevišķiem indivīdiem ir aptuveni 50%. Vairāk nekā 95% docetaksela saistās ar plazmas olbaltumvielām.

## Eliminācija

Ar <sup>14</sup>C iezīmēta docetaksela pētījumi ir veikti ar trim vēža slimniekiem. Docetaksels pēc oksidatīviem tā strukturālā ietilpstošās terciārās butilēstera grupas vielmaiņas procesiem, kuros iesaistīts citohroms P450, septiņu dienu laikā no organisma izdalās gan ar urīnu, gan ar fēcēm. Aprēķināts, ka ar urīnu un fēcēm izdalās attiecīgi 6% un 75% ievadītā radioaktīvā izotopa daudzuma. Aptuveni 80% radioaktīvā izotopa, kas izdalīts no fēcēm, ir izvadīts pirmo 48 stundu laikā kā viens galvenais neaktīvais vielmaiņas produkts, trīs neaktīvi vielmaiņas produkti nelielā daudzumā un ļoti mazs daudzums preparāta neizmainītā veidā.

## Īpašas pacientu grupas

### *Vecums un dzimums*

Docetaksela farmakokinētikas atkarība no pacientu grupām ir pētīta, iesaistot 577 pacientus. Paredzamie farmakokinētikas parametri bija ļoti tuvi tam, kas bija gaidāms I fāzes pētījumu laikā. Docetaksela farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums vai dzimums.

### *Aknu darbības traucējumi*

Nelielam skaitam pacientu (n = 23), 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).

### *Šķidrums aizture*

Pacientiem ar vieglu vai vidējas smaguma pakāpes šķidrums aizturi docetaksela klīrenss nemainās. Par pacientiem ar smagu šķidrums aizturi dati nav pieejami.

## Kombinēta terapija

### *Doksorubicīns*

Izmantojot kombinēto terapiju, docetaksels doksorubicīna klīrensu un doksorubicinola (doksorubicīna vielmaiņas produkta) koncentrāciju plazmā neietekmē. Vienlaikus lietošana docetaksela, doksorubicīna un ciklofosfamīda farmakokinētiku neietekmēja.

### *Kapecitabīns*

I fāzes pētījumos, kuros vērtēja, kā kapecitabīns ietekmē docetaksela farmakokinētiku un kā docetaksels ietekmē kapecitabīna farmakokinētiku, ne kapecitabīns docetaksela, ne docetaksels 5'-DFUR (nozīmīgākā kapecitabīna vielmaiņas produkta) farmakokinētikas parametrus (C<sub>max</sub> un AUC) neietekmēja.

### *Cisplatīns*

Docetaksela klīrenss, to lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, ir līdzīgs klīrensam docetaksela monoterapijas gadījumā. Cisplatīna farmakokinētikas raksturlielumi, to ievadot drīz pēc docetaksela ievadīšanas, 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 līdzekļa farmakokinētiku.

### *Prednizons un deksametazons*

Lietojot standarta deksametazona premedikāciju, 42 pacientiem tika pētīta prednizona ietekme uz docetaksela farmakokinētiku.

### *Prednizons*

Nekāds prednizona efekts uz docetaksela farmakokinētiku netika novērots.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Docetaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Ir pierādīts, ka docetaksels ar aneigēna mehānisma starpniecību *in vitro* ir bijis genotoksisks CHO-K1 šūnām mikrokodoliņu un hromosomu aberāciju testos, kā arī *in vivo* mikrokodoliņu testos pelēm. Tomēr tas 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**

Polisorbāts 80  
Bezūdens etilspirts  
Citronskābe

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

3 gadi

#### Pēc flakona atvēršanas

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturs jāizlieto uzreiz pēc flakona atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

#### Pēc pievienošanas infūzijas maisā

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos un zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Pēc ievadīšanas infūziju maisā atbilstoši ieteikumiem docetaksela šķīdums infūzijām ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C. Tas jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu ilgo i.v. infūziju).

Pierādīts, ka pēc ieteikumiem pagatavots šķīdums infūzijām PVH nesaturošos maisos lietošanas laikā ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot, un tas jāiznīcina.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

15 ml stikla (I hidrolītiskā klase) flakons ar zilu alumīnija aizbāzni un zilu noraujamu plastmasas vāciņu satur 8 ml koncentrāta.

Vienā kastītē ir viens flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

TAXOTERE ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot ar tiem darbības, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja TAXOTERE koncentrāts vai infūzijas šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja TAXOTERE koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūzijas šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

##### Šķīduma intravenozai ievadīšanai pagatavošana

##### Infūziju šķīduma pagatavošana

**NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles pa 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).**

**TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NEVAJAG iepriekš atšķaidīt ar šķīdinātāju un tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.**

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturu jāizlieto nekavējoties.

Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai iepakojumu skaits pirms lietošanas uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C). Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons. Nepieciešamo TAXOTERE daudzumu paņem aseptiski, izmantojot graduētu šļirci, kam pievienota 21. izmēra adata.

**TAXOTERE 160 mg/8 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.**

Nepieciešamo TAXOTERE koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpumu ar vienu injekciju (vienu paņēmieni) ievada 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ja nepieciešamās docetaksela devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

Infūziju maisā esošais šķīdums jāizlieto 6 stundu laikā, ieskaitot vienu stundu ilgu infūziju pacientam, temperatūrā līdz 25°C.

Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE infūziju šķīdumi pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/005

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 1995. 27. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. 24. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Vācija

Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Ungārija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu PSUR atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Atjauninātais RPP jāiesniedz līdz 2019. gada 31. oktobrim

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA  
KASTĪTE/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxelum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)**

**1 flakons TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai**  
20 mg docetaksela 0,5 ml polisorbātā 80 (40 mg/ml)  
Tilpums: 24,4 mg/0,61 ml  
**1 flakons TAXOTERE šķīdinātāja**  
95% etilspirta šķīdums injekciju ūdenī 13%  
Tilpums: 1,98 ml

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

TAXOTERE flakons: polisorbāts 80, citronskābe.  
Šķīdinātāja flakons: 95% etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā), ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Katrs TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāta un šķīdinātāja infūziju šķīduma pagatavošanai blisteru iepakojums satur:

- vienu vienas devas koncentrāta flakonu,
- vienu vienas devas šķīdinātāja flakonu.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

**BRĪDINĀJUMS:** Atšķaidīšanai nepieciešams viss šķīdinātāja flakona saturs. Skatīt pievienoto pagatavošanas pamācību.

Intravenozai lietošanai

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**

Ievadīt tikai ķīmijterapieta uzraudzībā.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Neuzglabāt par 25°C augstākā vai par 2°C zemākā temperatūrā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietota vienreizējas devas flakona saturs jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KONCENTRĀTS un ŠĶĪDINĀTĀJS/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxelum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

TAXOTERE koncentrāts

TAXOTERE ŠĶĪDINĀTĀJS



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxelum  
intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,5 ml (pildījums 0,61 ml)

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml ŠĶĪDINĀTĀJS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml ŠĶĪDINĀTĀJS

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

13% (masas %) 95% etilspirta šķīdums injekciju ūdenī  
1,5 ml (pildījums 1,98 ml)

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA  
KASTĪTE/TAXOTERE 80 mg/2 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxelum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)**

**1 flakons TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai**

80 mg docetaksela 2 ml polisorbātā 80 (40 mg/ml)

Tilpums: 94,4 mg/2,36 ml

**1 flakons TAXOTERE šķīdinātāja**

95% etilspirta šķīdums injekciju ūdenī 13%

Tilpums: 7,33 ml

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

TAXOTERE flakons: polisorbāts 80, citronskābe.

Šķīdinātāja flakons: 95% etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā), ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Katrs TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāta un šķīdinātāja infūziju šķīduma pagatavošanai blisteru  
iepakojums satur:

- vienu vienas devas koncentrāta flakonu,
- vienu vienas devas šķīdinātāja flakonu.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

**BRĪDINĀJUMS:** Atšķaidīšanai nepieciešams viss šķīdinātāja flakona saturs. Skatīt pievienoto  
pagatavošanas pamācību.

Intravenozai lietošanai

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**

Ievadīt tikai ķīmijterapieta uzraudzībā.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Neuzglabāt par 25°C augstākā vai par 2°C zemākā temperatūrā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietota vienreizējas devas flakona saturs jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KONCENTRĀTS un ŠĶĪDINĀTĀJS/TAXOTERE 80 mg/2 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxelum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

TAXOTERE koncentrāts

TAXOTERE ŠĶĪDINĀTĀJS

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  
**FLAKONS/TAXOTERE 80 mg/2 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxelum  
intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2 ml (pildījums 2,36 ml)

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS/TAXOTERE 80 mg/2 ml ŠĶĪDINĀTĀJS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TAXOTERE 80 mg/2 ml ŠĶĪDINĀTĀJS

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

13% (masas %) 95% etilspirta šķīdums injekciju ūdenī  
6 ml (pildījums 7,33 ml)

**6. CITA**



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE / TAXOTERE 20 mg/1 ml**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

docetaxelum

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela trihidrāta veidā.

Viens flakons ar 1 ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā) un citronskābe.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

**Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.**

**BRĪDINĀJUMS:** Nepieciešamo daudzumu šā docetaksela koncentrāta (**20 mg/ml**) paņem no flakona un ievada tieši infūziju šķīdumā. Skatīt pievienoto pagatavošanas pamācību.

Vienreizējas lietošanas flakons.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

CITOTOKSISKS

Ievadīt tikai ķīmijterapieta uzraudzībā.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

Uzglabāšanas laiks infūzijas maisā: skatīt lietošanas instrukciju.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU1/95/002/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE / TAXOTERE 20 mg/1 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TAXOTERE 20 mg/1 ml sterils koncentrāts  
docetaxelum  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE / TAXOTERE 80 mg/4 ml**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxelum

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela trihidrāta veidā.

Viens flakons ar 4 ml koncentrāta satur 80 mg docetaksela.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā) un citronskābe.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

**Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.**

**BRĪDINĀJUMS:** Nepieciešamo daudzumu šā docetaksela koncentrāta (**20 mg/ml**) paņem no flakona un ievada tieši infūziju šķīdumā. Skatīt pievienoto pagatavošanas pamācību.

Vienreizējas lietošanas flakons.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

CITOTOKSISKS

Ievadīt tikai ķīmijterapieta uzraudzībā.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

Uzglabāšanas laiks infūzijas maisā: skatīt lietošanas instrukciju.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C .

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotas zāles jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE / TAXOTERE 80 mg/4 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TAXOTERE 80 mg/4 ml sterils koncentrāts  
docetaxelum  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE / TAXOTERE 160 mg/8 ml**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
docetaxelum

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 20 mg docetaksela trihidrāta veidā.

Viens flakons ar 8 ml koncentrāta satur 160 mg docetaksela.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā) un citronskābe.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

**Gatavs pievienošanai infūziju šķīdumam.**

**BRĪDINĀJUMS:** Nepieciešamo daudzumu šā docetaksela koncentrāta (**20 mg/ml**) paņem no flakona un ievada tieši infūziju šķīdumā. Skatīt pievienoto pagatavošanas pamācību.

Vienreizējas lietošanas flakons.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

CITOTOKSISKS

Ievadīt tikai ķīmijterapieta uzraudzībā.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

Uzglabāšanas laiks infūzijas maisā: skatīt lietošanas instrukciju.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C .

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotas zāles jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/95/002/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS –DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE / TAXOTERE 160 mg/8 ml**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

TAXOTERE 160 mg/8 ml sterils koncentrāts  
docetaxelum  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

---

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas
3. Kā lietot TAXOTERE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TAXOTERE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto**

Šo zāļu nosaukums ir TAXOTERE. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skuļām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

TAXOTERE Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšņu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējuša krūts dziedera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā TAXOTERE var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas**

**Nelietojiet TAXOTERE šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) TAXOTERE sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms katras TAXOTERE ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu TAXOTERE. Gadījumā, ja

Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir sirds slimība.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

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 vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc TAXOTERE infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidruma aizturi (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) – vienu dienu pirms TAXOTERE ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot TAXOTERE, ziņots par smagām ādas problēmām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstus vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes).
- AĢEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai augsts urīnskābes līmenis asinīs, pirms TAXOTERE lietošanas sākšanas pastāstiet par to savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.

TAXOTERE satur etilspirtu. Ja Jums ir alkohola atkarība, epilepsija vai aknu darbības traucējumi, konsultējieties ar savu ārstu. Skatīt arī tālāk, apakšpunktā “TAXOTERE satur etilspirtu (alkoholu)”.

### **Citas zāles un TAXOTERE**

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 TAXOTERE vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība. Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējamas citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

TAXOTERE NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo TAXOTERE var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr Jūs ārstē ar TAXOTERE.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar TAXOTERE, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējama ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

### **TAXOTERE satur etilspirtu (alkoholu)**

Šīs zāles satur 13% (masas %) 95% (tilp. %) etilspirta (alkohola), t. i., vienā šķīdinātāja flakonā ir līdz 252 mg 95% (tilp. %) etilspirta, un tas atbilst 6 ml alus vai 2,6 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Tas jāņem vērā grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro ar krūti, kā arī attiecībā uz bērniem un lielam riskam pakļautu pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimībām vai epilepsiju.

Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzuma dēļ ir iespējama to ietekme uz centrālo nervu sistēmu (nervu sistēmas daļu, pie kuras pieder arī galvas un muguras smadzenes).

## **3. Kā lietot TAXOTERE**

TAXOTERE Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

### **Parastā deva**

Deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m<sup>2</sup>) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

### **Ievadīšanas metode un ceļš**

TAXOTERE Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.



## Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz TAXOTERE 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 durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemēt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, 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.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša TAXOTERE lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

TAXOTERE nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alergiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alergiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alergiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp TAXOTERE infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

**Ļoti bieži:** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā ar infekcijām), kā arī trombocītu skaits
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu
- alergiskas reakcijas, kas minētas iepriekš
- ēstgribas zudums (anoreksija)
- bezmiegs
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos
- galvassāpes
- garšas sajūtas izmaiņas
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana

- tūska pavājinātas limfatiskās atces dēļ
- aizdusa
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus
- deguna asiņošana
- čūlas mutes dobumā
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums
- sāpes vēderā
- gremošanas traucējumi
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērots neatgriezenisks matu zudums
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa)
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums
- plauktu, pēdu, kāju tūska
- nogurums; vai gripai līdzīgi simptomi
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās
- augšējo elpceļu infekcija.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze
- atūdeņošanās
- reibonis
- dzirdes traucējumi
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība
- sirds mazspēja
- barības vada iekaisums
- sausa mute
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana
- asiņošana
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes)
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts)
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana,
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā,
- asins receklis,
- akūta mieloītoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

**Biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska);

- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehozīna limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;
- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietni traucējumi, ko atklāj, pamatojoties uz izmaiņām asins analīzēs, piemēram, paaugstinātu urīnskābes, kālija un fosfora un pazeminātu kalcija līmeni, un kas klīniski izpaužas ar šādiem simptomiem: krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšs urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja Jums rodas kādas no šīm izpausmēm, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- miozīts (muskuļu iekaisums – silti, apsārtuši un pietūkuši audi, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt TAXOTERE**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blisteriepakojuma un flakoniem.

Neuzglabāt par 25°C augstākā vai par 2°C zemākā temperatūrā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt 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.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko TAXOTERE koncentrāta flakons satur

- Aktīvā viela ir docetaksels (trihidrāta veidā). Viens mililitrs docetaksela šķīduma satur 40 mg bezūdens docetaksela. Viens flakons satur 20 mg/0,5 ml docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80 un citronskābe.

### Ko šķīdinātāja flakons satur

13% (masas %) 95% etilspirta šķīdumu (skatīt 2. punktu) injekciju ūdenī

### TAXOTERE ārējais izskats un iepakojums

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, viskozs, dzeltens vai brūni dzeltenīgs šķīdums.

Katrs blisteriepakojums satur:

- vienu vienas devas koncentrāta flakonu un
- vienu vienas devas šķīdinātāja flakonu.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### Ražotāji

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

#### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

#### **Malta**

sanofi S.r.l.  
Tel: +39. 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

## **TAXOTERE 20 mg/0,5 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI UN TAXOTERE ŠĶĪDINĀTĀJA SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA**

---

*Pirms TAXOTERE bāzes šķīduma vai TAXOTERE infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu*

### **1. PREPARĀTA APRAKSTS**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, viskozs, dzeltenas vai brūni dzeltenas krāsas šķīdums, kas satur 40 mg/ml bezūdens docetaksela polisorbātā 80 un citronskābi. TAXOTERE šķīdinātājs ir 13% masas %) 95% etilspirta šķīdums injekciju ūdenī.

### **2. IEPAKOJUMA VEIDS**

TAXOTERE ir pieejams vienreizējas devas flakonos.

Vienā iepakojumā ir blisters ar vienu TAXOTERE (20 mg/0,5 ml) un vienu atbilstošu TAXOTERE šķīdinātāja flakonu.

TAXOTERE flakoni jāglabā temperatūrā 2°C līdz 25°C, sargājot no gaismas.

TAXOTERE nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blisteriepakojuma un flakoniem.

#### **2.1. TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakons**

- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakons ir 7 ml tilpuma dzidra stikla flakons ar zaļu noraujamu aizbāzni.
- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakons satur docetaksela šķīdumu polisorbātā 80 ar koncentrāciju 40 mg/ml.
- Katrs TAXOTERE 20 mg/0,5 ml flakons satur 0,5 ml 40 mg/ml docetaksela šķīduma polisorbātā 80 (pildījuma tilpums: 24,4 mg / 0,61 ml). Izstrādājot TAXOTERE, šāds pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus (skatīt 4. apakšpunktu) sakarā ar tā putošanos sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un “zudušā tilpuma” esamību. Šis papildu pildījums pēc atšķaidīšanas ar visu pievienotā TAXOTERE šķīdinātāja flakona saturu nodrošina minimālu no flakona paņemamo bāzes šķīduma tilpumu, kas ir 2 ml. Tas satur 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 20 mg/0,5 ml flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

#### **2.2. TAXOTERE 20 mg/0,5 ml šķīdinātāja flakons**

- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml šķīdinātāja flakons ir 7 ml tilpuma dzidra stikla flakons ar caurspīdīgu bezkrāsainu noraujamu aizbāzni.
- TAXOTERE šķīdinātājs ir 13% (masas %) 95% etilspirta šķīduma injekciju ūdenī.
- Katrs TAXOTERE 20 mg/0,5 ml šķīdinātāja flakons satur 1,98 ml. Šis tilpums ir noteikts, ievērojot TAXOTERE 20 mg/0,5 ml pildījuma tilpumu. Ievadot visu šķīdinātāja flakona saturu flakonā ar

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

### 3. IETEIKUMI DROŠAI LIETOŠANAI

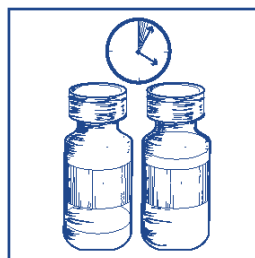
TAXOTERE ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot darbības ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja TAXOTERE koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja TAXOTERE koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

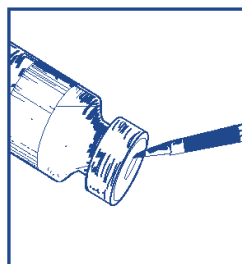
### 4. ŠĶĪDUMA SAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI IEVADĪŠANAI

#### 4.1. TAXOTERE bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

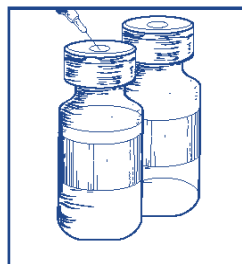
4.1.1 Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais TAXOTERE iepakojumu skaits uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C).



4.1.2 Izmantojot šļirci ar adatu, flakonu nedaudz piešķiebjot, no flakona aseptiski paņem visu TAXOTERE šķīdinātāja daudzumu.



4.1.3 Visu šļirces saturu injicē atbilstošā TAXOTERE flakonā.

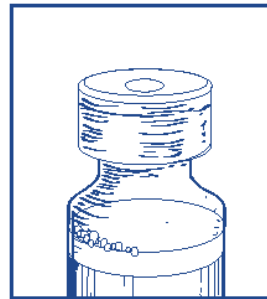


4.1.4 Izvelk šļirci un adatu no flakona un veic tā satura samaisīšanu, atkārtoti apgriežot flakonu otrādi, ne mazāk kā 45 sekundes ilgi. Nekraīt.



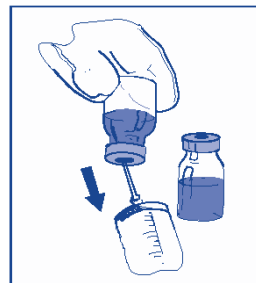
- 4.1.5** Flakonu ar bāzes šķīdumu uz 5 minūtēm atstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C), pēc tam pārbauda, vai šķīdums ir homogēns un dzidrs (sakarā ar polisorbāta 80 klātbūtni preparātā, putošanās pat pēc 5 minūtēm ir normāla parādība).

Bāzes šķīdums satur 10 mg/ml docetaksela, tas jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas, lai arī ir pierādīta bāzes šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte līdz 8 stundām, uzglabājot to 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).

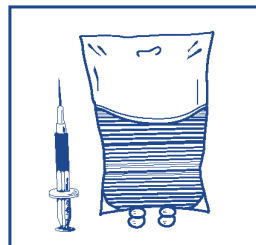


## 4.2. Infūzijas šķīduma pagatavošana

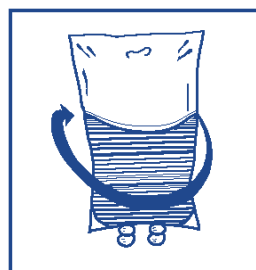
- 4.2.1** Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki bāzes šķīduma flakoni. Izmantojot graduētas šļirces ar adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu mg, no atbilstoša daudzuma flakonu ar bāzes šķīdumu aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu šķīduma, kas satur 10 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 14 ml docetaksela bāzes šķīduma.



- 4.2.2** Nepieciešamo bāzes šķīduma tilpumu injicē 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 200 mg docetaksela, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina.



- 4.2.3** Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.



- 4.2.4** TAXOTERE infūzijas šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā. To ievada aseptiski, istabas temperatūrā (līdz 25°C) un normālā apgaismojumā, 1 stundu ilgas infūzijas veidā.

- 4.2.5** Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE 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 pacientam

### TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

---

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas
3. Kā lietot TAXOTERE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TAXOTERE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto**

Šo zāļu nosaukums ir TAXOTERE. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skujām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

TAXOTERE Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšņu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējuša krūts dziedera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā TAXOTERE var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas**

**Nelietojiet TAXOTERE šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) TAXOTERE sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms katras TAXOTERE ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams

asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu TAXOTERE. Gadījumā, ja Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir sirds slimība.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

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 vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc TAXOTERE infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidrums aizrūti (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) – vienu dienu pirms TAXOTERE ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot TAXOTERE, ziņots par smagām ādas slimībām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes).
- AĢEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai augsts urīnskābes līmenis asinīs, pirms TAXOTERE lietošanas sākšanas pastāstiet par to savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.

TAXOTERE satur etilspirtu. Ja Jums ir alkohola atkarība, epilepsija vai aknu darbības traucējumi, konsultējieties ar savu ārstu. Skatīt arī tālāk, apakšpunktā “TAXOTERE satur etilspirtu (alkoholu)”.

### **Citas zāles un TAXOTERE**

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 TAXOTERE vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība. Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējamas citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

## **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

TAXOTERE **NEDRĪKST** ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo TAXOTERE var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr Jūs ārstē ar TAXOTERE.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar TAXOTERE, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējama ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

## **TAXOTERE satur etilspirtu (alkoholu)**

Šīs zāles satur 13% (masas %) 95% (tilp. %) etilspirta (alkohola), t. i., vienā šķīdinātāja flakonā ir līdz 932 mg 95% (tilp. %) etilspirta, un tas atbilst 23 ml alus vai 9,5 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma

Tas jāņem vērā grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro ar krūti, kā arī attiecībā uz bērniem un lielam riskam pakļautu pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimībām vai epilepsiju.

Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzuma dēļ ir iespējama to ietekme uz centrālo nervu sistēmu (nervu sistēmas daļu, pie kuras pieder arī galvas un muguras smadzenes).

## **3. Kā lietot TAXOTERE**

TAXOTERE Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

### **Parastā deva**

Devu ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m<sup>2</sup>) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

## Ievadīšanas metode un ceļš

TAXOTERE Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

## Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz TAXOTERE 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 durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemēt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, 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.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša TAXOTERE lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

TAXOTERE nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alergiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alergiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alergiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp TAXOTERE infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā ar infekcijām), kā arī trombocītu skaits
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu
- alergiskas reakcijas, kas minētas iepriekš
- ēstgribas zudums (anoreksija)
- bezmiegs

- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos
- galvassāpes
- garšas sajūtas izmaiņas
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana
- tūska pavājinātas limfatiskās atces dēļ
- aizdusa
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus
- deguna asiņošana
- čūlas mutes dobumā
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums
- sāpes vēderā
- gremošanas traucējumi
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērots neatgriezenisks matu zudums
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa)
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums
- plaukstu, pēdu, kāju tūska
- nogurums; vai gripai līdzīgi simptomi
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās
- augšējo elpceļu infekcija.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze
- atūdeņošanās
- reibonis
- dzirdes traucējumi
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība
- sirds mazspēja
- barības vada iekaisums
- sausa mute
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana
- asiņošana
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes)
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts)
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa pazemināšanās asinīs.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana,
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā,
- asins recekļi,
- akūta mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

**Biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska);
- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējās reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehodžkina limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;
- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietni traucējumi, ko atklāj, pamatojoties uz izmaiņām asins analīzēs, piemēram, paaugstinātu urīnskābes, kālija un fosfora un pazeminātu kalcija līmeni, un kas klīniski izpaužas ar šādiem simptomiem: krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšs urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja Jums rodas kādas no šīm izpausmēm, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- miozīts (muskuļu iekaisums – silti, apsārtuši un pietūkuši audi, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt TAXOTERE**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blisteriepakojuma un flakoniem.

Neuzglabāt par 25°C augstākā vai par 2°C zemākā temperatūrā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt 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.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko TAXOTERE koncentrāta flakons satur

- Aktīvā viela ir docetaksels (trihidrāta veidā). Viens mililitrs docetaksela šķīduma satur 40 mg bezūdens docetaksela. Viens flakons satur 80 mg/2 ml docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80 un citronskābe.

### Ko šķīdinātāja flakons satur:

13% (masas %) 95% etilspirta šķīdumu (skatīt 2. punktu) injekciju ūdenī.

### TAXOTERE ārējais izskats un iepakojums

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, viskozs, dzeltens vai brūni dzeltenīgs šķīdums.

Katrs blisteriepakojums satur:

- vienu vienas devas koncentrāta flakonu un,
- vienu vienas devas šķīdinātāja flakonu.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### Ražotāji

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

#### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

#### **Malta**

sanofi S.r.l.  
Tel: +39. 02 39394275



**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

## **TAXOTERE 80 mg/2 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI UN TAXOTERE ŠĶĪDINĀTĀJA SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA**

---

*Pirms TAXOTERE bāzes šķīduma vai TAXOTERE infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu*

### **1. PREPARĀTA APRAKSTS**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, viskozs, dzeltenas vai brūni dzeltenas krāsas šķīdums, kas satur 40 mg/ml bezūdens docetaksela polisorbātā 80 un citronskābi. TAXOTERE šķīdinātājs ir 13% (masas %) 95% etilspirta šķīdums injekciju ūdenī.

### **2. IEPAKOJUMA VEIDS**

TAXOTERE ir pieejams vienreizējas devas flakonos.

Vienā iepakojumā ir blisters ar vienu TAXOTERE (80 mg/2 ml) un vienu atbilstošu TAXOTERE šķīdinātāja flakonu.

TAXOTERE flakoni jāglabā temperatūrā 2°C līdz 25°C, sargājot no gaismas.

TAXOTERE nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blisteriepakojuma un flakoniem.

#### **2.1 TAXOTERE 80 mg/2 ml flakons**

- TAXOTERE 80 mg/2 ml flakons ir 15 ml tilpuma dzidra stikla flakons ar sarkanu noraujamu aizbāzni.
- TAXOTERE 80 mg/2 ml flakons satur docetaksela šķīdumu polisorbātā 80 ar koncentrāciju 40 mg/ml.
- Katrs TAXOTERE 80 mg/2 ml flakons satur 2,0 ml 40 mg/ml docetaksela šķīduma polisorbātā 80 (pildījuma tilpums: 94,4 mg / 2,36 ml). Izstrādājot TAXOTERE, šāds pildījuma tilpums noteikts, lai kompensētu bāzes šķīduma zudumus (skatīt 4. apakšpunktu) sakarā ar tā putošanas sagatavošanas laikā, pielipšanu pie flakona sienām un “zudušā tilpuma” esamību. Šis papildu pildījums pēc atšķaidīšanas ar visu pievienotā TAXOTERE šķīdinātāja flakona saturu nodrošina minimālu no flakona paņemamo bāzes šķīduma tilpumu, kas ir 8 ml. Tas satur 10 mg/ml docetaksela, kas atbilst 80 mg/2 ml flakonā, kā norādīts uz etiķetes.

#### **2.2 TAXOTERE 80 mg/2 ml šķīdinātāja flakons**

- TAXOTERE 80 mg/2 ml šķīdinātāja flakons ir 15 ml tilpuma dzidra stikla flakons ar caurspīdīgu bezkrāsainu noraujamu aizbāzni.
- TAXOTERE šķīdinātājs ir 13% (masas %) 95% etilspirta šķīduma injekciju ūdenī.
- Katrs TAXOTERE 80 mg/2 ml šķīdinātāja flakons satur 7,33 ml. Šis tilpums ir noteikts, ievērojot TAXOTERE 80 mg/2 ml pildījuma tilpumu. Ievadot visu šķīdinātāja flakona saturu flakonā ar

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai, iegūst bāzes šķīdumu, kura koncentrācija ir 10 mg/ml docetaksela.

### 3. IETEIKUMI DROŠAI LIETOŠANAI

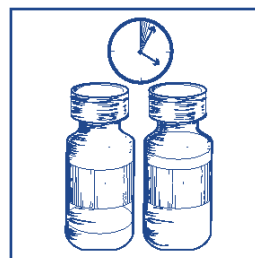
TAXOTERE ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot darbības ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja TAXOTERE koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja TAXOTERE koncentrāts, bāzes šķīdums vai infūziju šķīdums nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

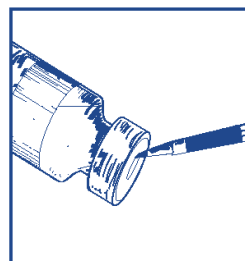
### 4. ŠĶĪDUMA SAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI IEVADĪŠANAI

#### 4.1 TAXOTERE bāzes šķīduma (10 mg/ml docetaksela) pagatavošana

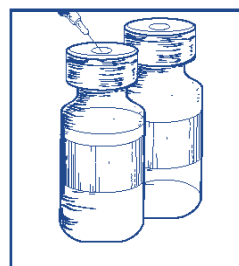
4.1.1 Ja flakoni ir uzglabāti ledusskapī, nepieciešamais TAXOTERE iepakojumu skaits uz 5 minūtēm jāatstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C).



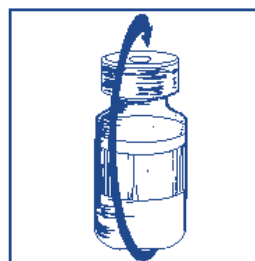
4.1.2 Izmantojot šļirci ar adatu, flakonu nedaudz piešķiebjot, no flakona aseptiski paņem visu TAXOTERE šķīdinātāja daudzumu.



4.1.3 Visu šļirces saturu injicē atbilstošā TAXOTERE flakonā.

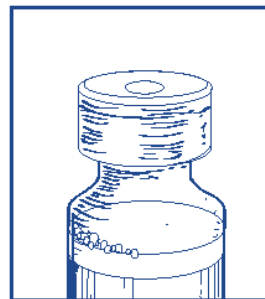


4.1.4 Izvelk šļirci un adatu no flakona un veic tā satura samaisīšanu, atkārtoti apgriežot flakonu otrādi, ne mazāk kā 45 sekundes ilgi. Nekraīt.



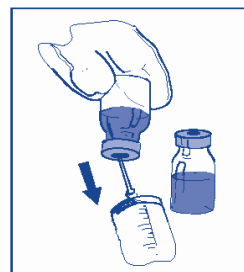
- 4.1.5** Flakonu ar bāzes šķīdumu uz 5 minūtēm atstāj istabas temperatūrā (līdz 25°C), pēc tam pārbauda, vai šķīdums ir homogēns un dzidrs (sakarā ar polisorbāta 80 klātbūtni preparātā, putošanās pat pēc 5 minūtēm ir normāla parādība).

Bāzes šķīdums satur 10 mg/ml docetaksela, tas jāizlieto tūlīt pēc pagatavošanas, lai arī ir pierādīta bāzes šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte līdz 8 stundām, uzglabājot to 2°C līdz 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 25°C).

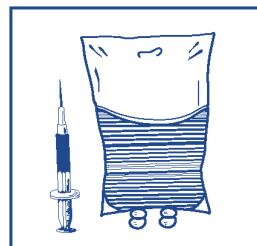


## 4.2 Infūzijas šķīduma pagatavošana

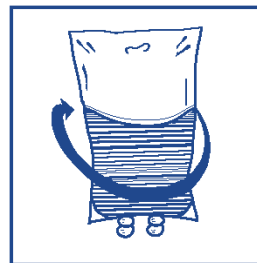
- 4.2.1** Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešami vairāki bāzes šķīduma flakoni. Izmantojot graduētas šļirces ar adatu un ievērojot pacientam nepieciešamo devu mg, no atbilstoša daudzuma flakonu ar bāzes šķīdumu aseptiski paņem nepieciešamo daudzumu šķīduma, kas satur 10 mg/ml docetaksela. Piemēram, 140 mg devai atbilst 14 ml docetaksela bāzes šķīduma.



- 4.2.2** Nepieciešamo bāzes šķīduma tilpumu injicē 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar 5% glikozes vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās devas lielums pārsniedz 200 mg docetaksela, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina.



- 4.2.3** Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.



- 4.2.4** TAXOTERE infūzijas šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā. To ievada aseptiski, istabas temperatūrā (līdz 25°C) un normālā apgaismojumā, 1 stundu ilgās infūzijas veidā.

- 4.2.5** Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE 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 pacientam

### TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

---

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas
3. Kā lietot TAXOTERE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TAXOTERE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto**

Šo zāļu nosaukums ir TAXOTERE. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skujām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

TAXOTERE Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējuša krūts dziedera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā TAXOTERE var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas**

**Nelietojiet TAXOTERE šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) TAXOTERE sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms katras TAXOTERE ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu TAXOTERE. Gadījumā, ja

Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāšāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir sirds slimība.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

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 vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc TAXOTERE infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidrums aizrūti (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) – vienu dienu pirms TAXOTERE ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot TAXOTERE, ziņots par smagām ādas slimībām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes).
- AĢEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai augsts urīnskābes līmenis asinīs, pirms TAXOTERE lietošanas sākšanas pastāstiet par to savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.

TAXOTERE satur alkoholu. Pārrunājiet ar savu ārstu, ja Jums ir atkarība no alkohola, epilepsija vai aknu bojājums. Skatīt arī apakšpunktu „TAXOTERE satur alkoholu” turpmāk.

### **Citas zāles un TAXOTERE**

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 TAXOTERE vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība. Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējamas citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

TAXOTERE NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo TAXOTERE var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr Jūs ārstē ar TAXOTERE.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar TAXOTERE, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējama ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

### **TAXOTERE satur etilspirtu (alkoholu)**

Šīs zāles satur 50 tilpuma % bezūdens etilspirta (alkohola), t.i., līdz 395 mg bezūdens etilspirta vienā flakonā, kas atbilst 10 ml alus vai 4 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Jāņem vērā grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, bērniem un augsta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzuma dēļ ir iespējama to ietekme uz centrālo nervu sistēmu (nervu sistēmas daļu, pie kuras pieder arī galvas un muguras smadzenes).

## **3. Kā lietot TAXOTERE**

TAXOTERE Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

### **Parastā deva**

Deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m<sup>2</sup>) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

### **Ievadīšanas metode un ceļš**

TAXOTERE Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.



## Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz TAXOTERE 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 durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemēt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, 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.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša TAXOTERE lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

TAXOTERE nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alerģiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp TAXOTERE infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā ar infekcijām), kā arī trombocītu skaits,
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu,
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš,
- ēstgribas zudums (anoreksija),
- bezmiegs,
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos,
- galvassāpes,
- garšas sajūtas izmaiņas,
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana,

- tūska pavājinātas limfatiskās atces dēļ,
- aizdusa,
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus,
- deguna asiņošana,
- čūlas mutes dobumā,
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums,
- sāpes vēderā,
- gremošanas traucējumi,
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērots neatgriezenisks matu zudums,
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa),
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist,
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes,
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums,
- plauktu, pēdu, kāju tūska,
- nogurums; vai gripai līdzīgi simptomi,
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās,
- augšējo elpceļu infekcija.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze,
- atūdeņošanās,
- reibonis,
- dzirdes traucējumi,
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība,
- sirds mazspēja,
- barības vada iekaisums,
- sausa mute,
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana,
- asiņošana,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes)
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts),
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana,
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā,
- asins recekļi,
- akūta mieloīkoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

**Biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska);

- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehozīka limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;
- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietni traucējumi, ko atklāj, pamatojoties uz izmaiņām asins analīzēs, piemēram, paaugstinātu urīnskābes, kālija un fosfora un pazeminātu kalcija līmeni, un kas klīniski izpaužas ar šādiem simptomiem: krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšs urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja Jums rodas kādas no šīm izpausmēm, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- miozīts (muskuļu iekaisums – silti, apsārtuši un pietūkuši audi, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt TAXOTERE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Flakonu jālieto uzreiz pēc tā atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos un šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties.

Zāles jālieto uzreiz, tikko tās ievadītas infūziju maisā. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem, un parasti uzglabāt nedrīkst ilgāk par 6 stundām temperatūrā līdz 25°C, ieskaitot vienu stundu ilgu infūziju.

Pēc ieteikumiem pagatavota šķīduma infūzijām fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta PVH nesaturošos maisos līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli,

šķīdumu vairs nedrīkst lietot, un tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko TAXOTERE satur**

- Aktīvā viela ir docetaksels (trihidrāta veidā). Viens mililitrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu) un citronskābe.

### **TAXOTERE ārējais izskats un iepakojums**

TAXOTERE koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir gaiši dzeltens vai brūngandzeltens šķīdums. Koncentrāts pieejams 7 ml caurspīdīga, bezkrāsaina stikla flakonā ar zaļu alumīnija aizbāzni un zaļu noraujamu plastmasas vāciņu.

Vienā kastītē ir viens flakons ar 1 ml koncentrāta (20 mg docetaksela).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### **Ražotāji**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Vācija  
vai  
Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Ungārija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

sanofi S.r.l.

Tel: +39. 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

## **TAXOTERE 20 mg/1 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA**

---

*Pirms TAXOTERE infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu*

### Ieteikumi drošai gatavošanai

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot darbības ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja TAXOTERE koncentrāts vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

### Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

#### Infūziju šķīduma pagatavošana

**NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles ar 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).**

**TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NEVAJAG iepriekš atšķaidīt ar šķīdinātāju un tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.**

- Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturu jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons. Piemēram, 140 mg docetaksela devai vajadzētu 7 ml docetaksela koncentrāta šķīduma pagatavošanai.

- Nepieciešamo koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu paņem aseptiski, izmantojot graduētu šļirci, kam pievienota 21. izmēra adata.

**TAXOTERE 20 mg/1 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.**

- Tad ievada ar vienu injekciju (vienu paņēmienu) 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes šķīdumu, vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās docetaksela devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

- No mikrobioloģijas viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos.

Pēc ievadīšanas, kā tas ieteikts, infūziju maisā docetaksela šķīdums infūzijām ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C. To jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu infūzijas intravenozai ievadīšanai).

Pēc ieteikumiem pagatavota šķīduma infūzijām fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta PVH nesaturēšos maisos līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

- Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot, un tas jāiznīcina.

- Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

### Iznīcināšana

Visi materiāli, kas lietoti atšķaidīšanai un ievadīšanai jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

---

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas
3. Kā lietot TAXOTERE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TAXOTERE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto**

Šo zāļu nosaukums ir TAXOTERE. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skujām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

TAXOTERE Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējuša krūts dziedera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā TAXOTERE var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas**

**Nelietojiet TAXOTERE šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) TAXOTERE sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms katras TAXOTERE ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu TAXOTERE. Gadījumā, ja



Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir sirds slimība.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

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 vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc TAXOTERE infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidrums aizrūti (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) – vienu dienu pirms TAXOTERE ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot TAXOTERE, ziņots par smagām ādas slimībām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstus vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes).
- AĢEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai augsts urīnskābes līmenis asinīs, pirms TAXOTERE lietošanas sākšanas pastāstiet par to savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.

TAXOTERE satur alkoholu. Pārrunājiet ar savu ārstu, ja Jums ir atkarība no alkohola, epilepsija vai aknu bojājums. Skatīt arī apakšpunktu „TAXOTERE satur alkoholu” turpmāk.

### **Citas zāles un TAXOTERE**

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 TAXOTERE vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība. Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējamas citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

TAXOTERE NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo TAXOTERE var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr Jūs ārstē ar TAXOTERE.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar TAXOTERE, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējama ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

### **TAXOTERE satur etilspirtu (alkoholu)**

Šīs zāles satur 50 tilpuma % bezūdens etilspirta (alkohola), t.i., līdz 1,58 g bezūdens etilspirta vienā flakonā, kas atbilst 40 ml alus vai 17 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Jāņem vērā grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, bērniem un augsta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzuma dēļ ir iespējama to ietekme uz centrālo nervu sistēmu (nervu sistēmas daļu, pie kuras pieder arī galvas un muguras smadzenes).

## **3. Kā lietot TAXOTERE**

TAXOTERE Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

### **Parastā deva**

Devu ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m<sup>2</sup>) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

### **Ievadīšanas metode un ceļš**

TAXOTERE Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

## Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz TAXOTERE 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 durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemēt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, 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.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša TAXOFERE lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

TAXOTERE nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alerģiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp TAXOTERE infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā ar infekcijām), kā arī trombocītu skaits,
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu,
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš,
- ēstgribas zudums (anoreksija),
- bezmiegs,
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos,
- galvassāpes,
- garšas sajūtas izmaiņas,
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana,

- tūska pavājinātas limfatiskās atces dēļ,
- aizdusa,
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus,
- deguna asiņošana,
- čūlas mutes dobumā,
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums,
- sāpes vēderā,
- gremošanas traucējumi,
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērots neatgriezenisks matu zudums,
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa),
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist,
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes,
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums,
- plaukstu, pēdu, kāju tūska,
- nogurums; vai gripai līdzīgi simptomi,
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās,
- augšējo elpceļu infekcija.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze,
- atūdeņošanās,
- reibonis,
- dzirdes traucējumi,
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība,
- sirds mazspēja,
- barības vada iekaisums,
- sausa mute,
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana,
- asiņošana,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes),
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts),
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana,
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā,
- asins receklis,
- akūta mieloītoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

**Biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska);

- nātrija un/vai magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehozīna limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;
- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietni traucējumi, ko atklāj, pamatojoties uz izmaiņām asins analīzēs, piemēram, paaugstinātu urīnskābes, kālija un fosfora un pazeminātu kalcija līmeni, un kas klīniski izpaužas ar šādiem simptomiem: krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšs urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja Jums rodas kādas no šīm izpausmēm, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- miozīts (muskuļu iekaisums – silti, apsārtuši un pietūkuši audi, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt TAXOTERE**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakonu etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Flakonu jālieto uzreiz pēc tā atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos un šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties.

Zāles jālieto uzreiz, tikko tās ievadītas infūziju maisā. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem, un parasti uzglabāt nedrīkst ilgāk par 6 stundām temperatūrā līdz 25°C, ieskaitot vienu stundu ilgu infūziju.

Pēc ieteikumiem pagatavota šķīduma infūzijām fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta PVH nesaturošos maisos līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko TAXOTERE satur**

- Aktīvā viela ir docetaksels (trihidrāta veidā). Viens mililitrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu) un citronskābe.

### **TAXOTERE ārējais izskats un iepakojums**

TAXOTERE koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir gaiši dzeltens vai brūngandzeltens šķīdums. Koncentrāts pieejams 7 ml caurspīdīga, bezkrāsaina stikla (I hidrolītiskā klase) flakonā ar purpurkrāsas alumīnija aizbāzni un purpursarkanu noraujamu vāciņu.

Vienā kastītē ir viens flakons ar 4 ml koncentrāta (80 mg docetaksela).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### **Ražotāji**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Vācija  
vai  
Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Ungārija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi-Aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

sanofi S.r.l.  
Tel: +39. 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

## **TAXOTERE 80 mg/4 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA**

---

*Pirms TAXOTERE infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu*

### Ieteikumi drošai gatavošanai

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot darbības ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdus.

Ja TAXOTERE koncentrāts vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

### Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

#### Infūziju šķīduma pagatavošana

**NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles ar 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).**

**TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NEVAJAG iepriekš atšķaidīt ar šķīdinātāju un tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.**

- Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturu jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons. Piemēram, 140 mg docetaksela devai vajadzētu 7 ml docetaksela koncentrāta šķīduma pagatavošanai.

- Nepieciešamo koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu paņem aseptiski, izmantojot graduētu šļirci, kam pievienota 21. izmēra adata.

**TAXOTERE 80 mg/4 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.**

- Tad ievada ar vienu injekciju (vienu paņēmienu) 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes šķīdumu, vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās docetaksela devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

- No mikrobioloģijas viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos.

Pēc ievadīšanas, kā tas ieteikts, infūziju maisā docetaksela šķīdums infūzijām ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C. To jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu infūzijas intravenozai ievadīšanai).

Pēc ieteikumiem pagatavota šķīduma infūzijām fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta PVH nesaturēšos maisos līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

- Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.

- Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

### Iznīcināšana

Visi materiāli, kas lietoti atšķaidīšanai un ievadīšanai jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai docetaxelum

---

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas
3. Kā lietot TAXOTERE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TAXOTERE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir TAXOTERE un kādam nolūkam tās lieto**

Šo zāļu nosaukums ir TAXOTERE. To vispārējais nosaukums ir docetaksels. Docetaksels ir viela, kas iegūta no īves koku skujām.

Docetaksels pieder pretvēža zāļu grupai, ko dēvē par taksoīdiem.

TAXOTERE Jūsu ārsts ir nozīmējis, lai ārstētu krūts dziedera vēzi vai specifiskas plaušu vēža formas (nesīkšūnu plaušu vēzi), priekšdziedzera vēzi, kuņģa vēzi vai galvas un kakla vēzi:

- progresējuša krūts dziedera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar doksorubicīnu, trastuzumabu vai kapecitabīnu;
- krūts dziedera vēža, kas ir vai nav skāris limfmezglus, ārstēšanai agrīnā stadijā TAXOTERE var lietot kombinācijā ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu;
- plaušu vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt gan atsevišķi, gan kombinācijā ar cisplatīnu;
- priekšdziedzera vēža terapijai TAXOTERE var nozīmēt kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu;
- metastātiska kuņģa vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kopā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu;
- galvas un kakla vēža ārstēšanai TAXOTERE lieto kombinācijā ar cisplatīnu un 5-fluoruracilu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms TAXOTERE lietošanas**

**Nelietojiet TAXOTERE šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret docetakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) TAXOTERE sastāvdaļu;
- ja Jūsu asinīs ir pārāk maz balto šūnu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms katras TAXOTERE ievadīšanas Jums izdarīs asins analīzi, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu daudzums un vai Jūsu aknu funkcija ir pietiekama, lai saņemtu TAXOTERE. Gadījumā, ja

Jums rodas balto asins šūnu (leikocītu) traucējumi, Jums var attīstīties ar to saistīts drudzis vai infekcijas.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu vēders ir sāpīgs vai jutīgs, ja Jums rodas caureja, asiņošana no taisnās zarnas, asinis izkārnījumos vai drudzis. Šie simptomi var būt pirmās nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, kas var būt letāla, pazīmes. Jūsu ārstam ir nekavējoties jāsāk to ārstēšana.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums rodas redzes traucējumi. Redzes traucējumu gadījumā, īpaši tad, ja ir neskaidra redze, Jums nekavējoties jāizmeklē acis un redze.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir sirds slimība.

Pastāstiet savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekš veiktu paklitaksela terapiju.

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 vājinātu noteiktu nevēlamu blakusparādību izpausmes, kas iespējamās pēc TAXOTERE infūzijas, jo īpaši – alerģiskās reakcijas un šķidrums aizrūti (plaukstu, pēdu un kāju tūska, ķermeņa svara pieaugums) – vienu dienu pirms TAXOTERE ievadīšanas Jums var lūgt lietot premedikāciju, kas ietver iekšķīgi lietojamu kortikosteroīdu, piemēram, deksametazonu, kas jāturpina lietot vēl divas dienas.

Ārstēšanas laikā Jums var dot citas zāles asins šūnu skaita uzturēšanai.

Lietojot TAXOTERE, ziņots par smagām ādas slimībām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP):

- SDŽS/TEN simptomi var būt pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes).
- AĢEP simptomi var būt sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi.

Ja Jums attīstās smagas ādas reakcijas vai kāda no iepriekš uzskaitītajām reakcijām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai augsts urīnskābes līmenis asinīs, pirms TAXOTERE lietošanas sākšanas pastāstiet par to savam ārstam, slimnīcas farmaceitam vai medmāsai.

TAXOTERE satur alkoholu. Pārrunājiet ar savu ārstu, ja Jums ir atkarība no alkohola, epilepsija vai aknu bojājums. Skatīt arī apakšpunktu „TAXOTERE satur alkoholu” turpmāk.

### **Citas zāles un TAXOTERE**

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 TAXOTERE vai citas lietotās zāles var nedarboties tik labi kā cerēts vai arī Jums ir lielāka blakusparādību rašanās iespējamība. Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējamas citu zāļu iedarbības pārmaiņas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

TAXOTERE NEDRĪKST ievadīt, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien Jūsu ārsts tā lietošanu neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Kad tiek ārstēta ar šīm zālēm, kā arī divus mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc tās pabeigšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo TAXOTERE var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Jums par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr Jūs ārstē ar TAXOTERE.

Ja esat vīrietis un tiek ārstēts ar TAXOTERE, Jūs nedrīkstat radīt bērnu un Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vēl četrus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pirms ārstēšanas sākšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo docetaksels var ietekmēt vīriešu auglību.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu sastāvā esošā alkohola daudzuma dēļ ir iespējama ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības, kas var negatīvi ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Ja tā notiek, pirms transportlīdzekļu vadīšanas, darbarīku lietošanas un mehānismu apkalpošanas aprunājieties ar savu ārstu, medmāsu vai slimnīcas farmaceitu.

### **TAXOTERE satur etilspirtu (alkoholu)**

Šīs zāles satur 50 tilpuma % bezūdens etilspirta (alkohola), t.i., līdz 3,16 g bezūdens etilspirta vienā flakonā, kas atbilst 80 ml alus vai 33 ml vīna.

Kaitīgs cilvēkiem, kas cieš no alkoholisma.

Jāņem vērā grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, bērniem un augsta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Šo zāļu sastāvā esošā etilspirta daudzuma dēļ ir iespējama to ietekme uz centrālo nervu sistēmu (nervu sistēmas daļu, pie kuras pieder arī galvas un muguras smadzenes).

## **3. Kā lietot TAXOTERE**

TAXOTERE Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists.

### **Parastā deva**

Devu ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu vispārējā stāvokļa. Jūsu ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m<sup>2</sup>) un noteiks devu, kas Jums nepieciešama.

### **Ievadīšanas metode un ceļš**

TAXOTERE Jums infūzijas veidā ievadīs vēnā (intravenoza lietošana). Infūzija, kuras laikā Jūs atradīsities slimnīcā, ilgs aptuveni vienu stundu.

## Ievadīšanas biežums

Parasti Jums infūzija jāsaņem reizi 3 nedēļās.

Atkarībā no Jūsu asins analīžu rezultātiem, Jūsu vispārējā stāvokļa un reakcijas uz TAXOTERE 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 durstošas sajūtas, kā arī drudzis, un nodot viņam/viņai Jūsu asins analīzes. Šāda informācija ļaus viņai/viņam izlemēt, vai nepieciešama devas samazināšana. Ja Jums ir kādi papildus jautājumi, kas attiecas uz šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai slimnīcas farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, 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.

Biežāk ziņotās blakusparādības pēc viena paša TAXOFERE lietošanas ir šādas: sarkano vai balto asins šūnu skaita mazināšanās, matu izkrišana, slikta dūša, vemšana, čūlas mutes dobumā, caureja un nogurums.

TAXOTERE nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe var palielināties, ja to lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

Slimnīcā infūzijas laikā iespējamās šādas alerģiskas reakcijas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pietvīkums, ādas reakcijas, nieze,
- spiediena sajūta krūšu kurvī, elpošanas grūtības,
- drudzis vai drebuļi,
- sāpes mugurā,
- zems asinsspiediens.

Var attīstīties smagākas reakcijas.

Ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret paklitakselu, Jums var attīstīties alerģiska reakcija arī pret docetakselu, kura var būt smagāka.

Slimnīcas personāls stingri uzraudzīs Jūsu stāvokli ārstēšanas laikā. Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet slimnīcas personālu.

Starp TAXOTERE infūzijām iespējamās šādas blakusparādības, kuru biežums ir atšķirīgs atkarībā no zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus:

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas, samazināts sarkano (anēmija) vai balto asins šūnu (būtiski cīņā ar infekcijām), kā arī trombocītu skaits,
- drudzis: ja Jums paaugstinās ķermeņa temperatūra, nekavējoties izsauciet ārstu,
- alerģiskas reakcijas, kas minētas iepriekš,
- ēstgribas zudums (anoreksija),
- bezmiegs,
- nejutīgums, durstīšana vai sāpes locītavās vai muskuļos,
- galvassāpes,
- garšas sajūtas izmaiņas,
- acs iekaisums vai pastiprināta acu asarošana,

- tūska pavājinātas limfatiskās atces dēļ,
- aizdusa,
- deguna tecēšana; rīkles un deguna iekaisums; klepus,
- deguna asiņošana,
- čūlas mutes dobumā,
- kuņģa darbības traucējumi, tostarp slikta dūša, vemšana un caureja, aizcietējums,
- sāpes vēderā,
- gremošanas traucējumi,
- matu izkrišana: lielākā daļā gadījumu jāatjaunojas normālai matu augšanai. Dažos gadījumos (biežums nav zināms) novērots neatgriezenisks matu zudums,
- delnu vai pēdu pamatņu apsārtums un tūska, kā rezultātā Jūsu āda var lobīties (tas var būt arī uz rokām, sejas vai ķermeņa),
- Jūsu nagu krāsas izmaiņas, nagi var nokrist,
- muskuļu sāpes; muguras vai kaulu sāpes,
- menstruāciju cikla pārmaiņas vai menstruāciju trūkums,
- plaukstu, pēdu, kāju tūska,
- nogurums; vai gripai līdzīgi simptomi,
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās,
- augšējo elpceļu infekcija.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mutes dobuma kandidoze,
- atūdeņošanās,
- reibonis,
- dzirdes traucējumi,
- asinsspiediena pazemināšanās; neregulāra vai ātra sirdsdarbība,
- sirds mazspēja,
- barības vada iekaisums,
- sausa mute,
- apgrūtināta vai sāpīga rīšana,
- asiņošana,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nepieciešams regulāri veikt asins analīzes),
- cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās (diabēts),
- kālija, kalcija un/vai fosfātu līmeņa asinīs pazemināšanās.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ģībšana,
- ādas reakcijas, flebīts (vēnas iekaisums) vai pietūkums injekcijas vietā,
- asins recekļi,
- akūta mieloīkoze un mielodisplastiskais sindroms (asins vēža veidi) var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- resnās zarnas, tievās zarnas iekaisums, kas var būt letāls (biežums nav zināms), zarnu perforācija.

**Biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un apgrūtinātu elpošanu. Plaušu iekaisums var arī rasties, lietojot docetakselu kopā ar staru terapiju);
- pneimonija (plaušu infekcija);
- plaušu fibroze (rētaudi un sabiezējumi plaušās, kas izraisa elpas trūkumu);
- neskaidra redze tīklenes pietūkuma dēļ acī (cistoīda makulāra tūska);

- nātrija magnija līmeņa pazemināšanās asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi)
- kambaru aritmija vai kambaru tahikardija (izpaužas kā neregulāra un/vai strauja sirdsdarbība, smags elpas trūkums, reibonis un/vai ģībšana). Daži no simptomiem var būt nopietni. Ja tā notiek, nekavējoties izstāstiet savam ārstam;
- injekciju vietas reakcijas iepriekšējas reakcijas vietā;
- pacientiem, kuri tiek ārstēti ar docetakselu kopā ar noteiktām citām pretvēža terapijām, var attīstīties nehozīna limfoma (vēzis, kas ietekmē imūno sistēmu) un cita veida vēzis;
- Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (pūšļi, ādas lobīšanās vai asiņošana jebkurā ādas vietā (ieskaitot lūpas, acis, muti, degunu, dzimumorgānus, plaukstas vai pēdas) ar izsitumiem vai bez tiem. Jums vienlaicīgi var būt gripai līdzīgi simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai muskuļu sāpes);
- akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) (sarkani, zvīņaini, plaši izplatīti izsitumi ar mezgliņiem zem pietūkušas ādas (ieskaitot Jūsu ādas krokas, rumpi un augšējās ekstremitātes) un pūšļi vienlaicīgi ar drudzi);
- audzēja sabrukšanas sindroms ir nopietni traucējumi, ko atklāj, pamatojoties uz izmaiņām asins analīzēs, piemēram, paaugstinātu urīnskābes, kālija un fosfora un pazeminātu kalcija līmeni, un kas izpaužas ar šādiem simptomiem: krampji, nieru mazspēja (samazināts urīna daudzums vai tumšs urīns) un sirds ritma traucējumi. Ja Jums rodas kādas no šīm izpausmēm, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- miozīts (muskuļu iekaisums – silti, apsārtuši un pietūkuši audi, kas izraisa muskuļu sāpes un vājumu).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakta informāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt TAXOTERE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakonu etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Flakonu jālieto uzreiz pēc tā atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos un šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties.

Zāles jālieto uzreiz, tikko tās ievadītas infūziju maisā. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem, un parasti uzglabāt nedrīkst ilgāk par 6 stundām temperatūrā līdz 25°C, ieskaitot vienu stundu ilgu infūziju.

Pēc ieteikumiem pagatavota šķīduma infūzijām fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta PVH nesaturošos maisos līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko TAXOTERE satur**

- Aktīvā viela ir docetaksels (trihidrāta veidā). Viens mililitrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 20 mg docetaksela.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu) un citronskābe.

### **TAXOTERE ārējais izskats un iepakojums**

TAXOTERE koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir gaiši dzeltens vai brūngandzeltens šķīdums. Koncentrāts pieejams 15 ml caurspīdīga, bezkrāsaina stikla (I hidrolītiskā klase) flakonā ar zilu alumīnija aizbāzni un zilu noraujamu vāciņu.

Vienā kastītē ir viens flakons ar 8 ml koncentrāta (160 mg docetaksela).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### **Ražotāji**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Vācija  
vai  
Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Ungārija



Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

sanofi S.r.l.  
Tel: +39. 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

## **TAXOTERE 160 mg/8 ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANAS PAMĀCĪBA**

---

*Pirms TAXOTERE infūzijas šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visu procedūras aprakstu*

### Ieteikumi drošai gatavošanai

Docetaksels ir pretaudzēju līdzeklis un, līdzīgi citām potenciāli toksiskām vielām, pagatavojot tā šķīdumus un veicot darbības ar to, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams lietot cimdsus.

Ja TAXOTERE koncentrāts vai infūziju šķīdums nonāk uz ādas, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nonāk kontaktā ar gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

### Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

#### Infūziju šķīduma pagatavošana

**NELIETOJIET citas docetakselu saturošas zāles ar 2 flakoniem (koncentrāts un šķīdinātājs) kopā ar šīm zālēm (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kam iepakojumā ir tikai 1 flakons).**

**TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai NEVAJAG iepriekš atšķaidīt ar šķīdinātāju un tas ir gatavs pievienošanai infūzijas šķīdumam.**

- Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai un tā saturu jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja zāles nelieto uzreiz, lietotājs ir atbildīgs par atvērta flakona uzglabāšanas laiku un apstākļiem. Lai sagatavotu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons. Piemēram, 140 mg docetaksela devai vajadzētu 7 ml docetaksela koncentrāta šķīduma pagatavošanai.

- Nepieciešamo koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu paņem aseptiski, izmantojot graduētu šļirci, kam pievienota 21. izmēra adata.

**TAXOTERE 160 mg/8 ml flakonā docetaksela koncentrācija ir 20 mg/ml.**

- Tad ievada ar vienu injekciju (vienu paņēmienu) 250 ml tilpuma infūziju maisā vai pudelē ar vai nu 5% glikozes šķīdumu, vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ja nepieciešamās docetaksela devas lielums pārsniedz 190 mg docetaksela, infūziju nesējšķīduma tilpums ir jāpalielina, lai nepārsniegtu docetaksela koncentrāciju 0,74 mg/ml.

- Šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisa tā saturu.

- No mikrobioloģijas viedokļa sagatavošana/atšķaidīšana jāveic kontrolētos un aseptiskos apstākļos.

Pēc ievadīšanas, kā tas ieteikts, infūziju maisā docetaksela šķīdums infūzijām ir stabils 6 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C. To jāizlieto 6 stundu laikā (ieskaitot vienu stundu infūzijas intravenozai ievadīšanai).

Pēc ieteikumiem pagatavota šķīduma infūzijām fizikālā un ķīmiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta PVH nesaturošos maisos līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

- Docetaksela šķīdums infūzijām ir pārsātināts, tādēļ tas pēc kāda laika var kristalizēties. Ja rodas kristāli, šķīdumu vairs nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.

- Līdzīgi kā ar visiem parenterāli ievadāmiem preparātiem, TAXOTERE infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda un šķīdumi ar nogulsniem ir jāiznīcina.

### Iznīcināšana

Visi materiāli, kas lietoti atšķaidīšanai un ievadīšanai jāiznīcina saskaņā ar standarta procedūrām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.