

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Üks viaal 4 ml kontsentraadiga sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Üks viaal 8 ml kontsentraadiga sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 0,5 ml veevaba etanooli (395 mg).

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Üks viaal 4 ml kontsentraadiga sisaldab 2 ml veevaba etanooli (1,58 g).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Üks viaal 8 ml kontsentraadiga sisaldab 4 ml veevaba etanooli (3,16 g).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on selge kahvatukollane või pruunikaskollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Docetaxel Accord kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga on näidustatud opereeritava lümfisõlm-siiretega ja lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantraviks.

Opereeritava lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantravis peab piirduma patsientidega, kellele on näidustatud keemiaravi vastavalt varajase rinnanäärmevähi esmase ravi rahvusvaheliselt kehtestatud kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Docetaxel Accord kombinatsioonis doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud tsütotoksilist ravi selle haiguse raviks.

Docetaxel Accord on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi monoterapiaks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Eelnev keemiaravi peab olema sisaldanud kas antratsükliini või alküülivat ainet.

Docetaxel Accord kombinatsioonis trastuzumabiga on näidustatud metastaseerunud HER2–üleekspressiooniga rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

Docetaxel Accord kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Eelnev ravi peab olema sisaldanud antratsükliini.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Docetaxel Accord on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks eelneva keemiaravi ebaõnnestumisel.

Docetaxel Accord kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi selle haiguse raviks.

#### Eesnäärmevähk

Docetaxel Accord kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi patsientide raviks.

Docetaxel Accord kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga, koos prednisooni või prednisolooniga või ilma, on näidustatud metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi patsientide raviks.

#### Mao adenokartsinoom

Docetaxel Accord kombinatsioonis tsisplatiini ja 5–fluorouratsiiliga on näidustatud mao metastaatilise adenokartsinoomi, k.a. gastroösofageaallidese adenokartsinoomi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

Docetaxel Accord kombinatsioonis tsisplatiini ja 5–fluorouratsiiliga on näidustatud pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi induktsioonraviks.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Dotsetakseeli tohib kasutada tsütotoksilisele keemiaravile spetsialiseerunud osakondades ning üksnes kasvajakavastasele keemiaravile kvalifitseerunud arsti järelevalve all (vt lõik 6.6).

Annustamine

Rinnanäärme-, mitteväikerakk-kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4).

Metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral, kui samaaegselt kasutatakse prednisooni või prednisolooni, soovitatakse premedikatsiooni deksametasooniga 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.4).

Metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi korral, sõltumata prednisooni või prednisolooni manustamisest, soovitatakse premedikatsiooniks 8 mg deksametasooni suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.4).

Hematoloogilise toksilisuse vähendamiseks võib profülaktiliselt manustada granulotsüütide kolooniat stimuleerivat faktorit (G-CSF).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähi adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m<sup>2</sup> 6 ravitsükli jooksul 3–nädalaste vahedega (vt „Annuste kohandamine ravi käigus“).

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoterapia puhul 100 mg/m<sup>2</sup>. Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kombineerituna doksorubitsiiniga (50 mg/m<sup>2</sup>).

Kombinatsioonravis trastuzumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m<sup>2</sup> iga kolme nädala järel. Trastuzumabi manustatakse iga nädal. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimese annuse manustamist. Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastuzumabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastuzumabi annust hästi. Trastuzumabi annustamise ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m<sup>2</sup> iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala jooksul, millele järgneb 1–nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapiinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Varem keemiaravi mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses 75 mg/m<sup>2</sup>, millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon 75 mg/m<sup>2</sup> kestvusega 30...60 minutit. Eelneva plaatinat sisaldanud keemiaravi ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapiana.

#### Eesnäärmevähk

##### *Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk*

Soovitatav dotsetakseeli annus on 75 mg/m<sup>2</sup>. 5 mg prednisooni või prednisolooni manustatakse suukaudselt kaks korda päevas pidevalt (vt lõik 5.1).

##### *Metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk*

Soovitatav dotsetakseeli annus on 75 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel, kokku 6 tsükli. Prednisooni või prednisolooni võib manustada pidevalt 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

#### Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1–tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1...3–tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5–

fluorouratsiil 750 mg/m<sup>2</sup> päevas, manustatuna 5 päeva 24-tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korratakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G-CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt Annuse korrigeerimine ravi käigus).

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antiemeetikumidega ja sobivat hüdratsiooni (enne ja pärast tsisplatiini manustamist). Hematoloogilise toksilisuse riski vähendamiseks võib kasutada profülaktiliselt G-CSF-i. Kõik dotsetakseeli sisaldava ravihaara patsiendid TAX 323 ja TAX 324 uuringutes said profülaktiliselt antibiootikume.

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)  
Pea ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi (*squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m<sup>2</sup> 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 750 mg/m<sup>2</sup> päevas viis päeva. Raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 4 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kiiritusravi.
- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)  
Pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud (tehniliselt mitteresetseeritav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) lamerakk- kartsinoomiga (SCCHN) patsientide induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m<sup>2</sup> 1-tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin 100 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise kuni 3 tunnise infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas 1. päevast 4. päevani. Seda raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 3 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

Tsisplatiini ja 5-fluorouratsiili annuse kohandamist vt vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup>.

Patsientidel, kellel dotsetakseelravi käigus on esinenud kas febriline neutropeenia neutrofiilide arvuga  $< 500$  mm<sup>3</sup> rohkem kui nädala jooksul, rasked või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleb dotsetakseeli annust vähendada 100 mg/m<sup>2</sup>-lt annusele 75 mg/m<sup>2</sup>, ja/või 75 mg/m<sup>2</sup>-lt annusele 60 mg/m<sup>2</sup>. Kui patsiendil eelpool mainitud reaktsioonid jätkuvad annusega 60 mg/m<sup>2</sup>, tuleb ravi katkestada.

##### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kellel tekib febriline neutropeenia ja/või neutropeeniline infektsioon, peab kõikides järgnevates tsüklites vähendama dotsetakseeli annust tasemele 60 mg/m<sup>2</sup> (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama tasemele 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madalseis eelmises tsükli oli  $< 25 000$  rakku/mm<sup>3</sup> või patsientidel, kellel esines febrilset neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada 65 mg/m<sup>2</sup>-ni. Tsisplatiini annuse muutmise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

##### Kombinatsioon kapetsitabiiniga

- Kapetsitabiini annuse muutmise kohta informatsiooni saamiseks vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui patsiendil tekib esimest korda 2. raskusastme kõrvaltoime, mis ei ole möödunud veel ka järgmise dotsetakseeli/kapetsitabiini manustamise ajaks, tuleb ravi edasi lükata, kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ning jätkata 100% algannustega.
- Kui patsiendil tekib teist korda 2. raskusastme kõrvaltoime, või tekib esimest korda 3. raskusastme kõrvaltoime ükskõik mis ajal ravitsükli jooksul, tuleb ravi edasi lükata kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ning jätkata dotsetakseeliga annuses 55 mg/m<sup>2</sup>.
- Kui kõrvaltoime tekib uuesti mõnes järgmises tsüklis, või tekib 4. raskusastme kõrvaltoime, tuleb ravi dotsetakseeliga lõpetada.

Trastuzumabi annuse kohandamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

#### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF manustamisele tekib febriilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m<sup>2</sup>-lt 60 mg/m<sup>2</sup>-le. Kui seejärel tekivad komplitseerunud neutropeenia episoodid, peab annust vähendama 60 mg/m<sup>2</sup>-lt 45 mg/m<sup>2</sup>-le. 4. raskusastme trombotsütopeenia korral peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m<sup>2</sup>-lt 60 mg/m<sup>2</sup>-le. Järgnevates tsüklites ei tohi dotsetakseeli manustada, kuni neutrofiilide arv on taastunud tasemele > 1500 rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüütide arv > 100 000 rakku/mm<sup>3</sup>. Nimetatud toksilisushäirete püsimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamise soovitused patsientidele, kelle ravimisel dotsetakseeliga kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (5-FU) ilmneb gastrointestinaalne toksilisus:

<b>Toksilisus</b>	<b>Annuse kohandamine</b>
3. raskusastme diarröa	Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.
4. raskusastme diarröa	Esimene episood: vähendage dotsetakseeli ja 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: lõpetage ravi.
3. raskusastme stomatiit/mukosiit	Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: lõpetage ainult 5-FU kõigis järgnevates tsüklites. Kolmas episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.
4. raskusastme stomatiit/mukosiit	Esimene episood: lõpetage ainult 5-FU kõigis järgnevates tsüklites. Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.

Tsisplatiini ja 5-fluorouratsiili annuse kohandamiseks lugege vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Olulise tähtsusega SCCHN uuringutes soovitati patsientidele, kellel tekkis tüsistunud neutropeenia (k.a. kauakestev neutropeenia, febriilne neutropeenia või infektsioon), kasutada G-CSF-i profülaktiliseks kaitseks (nt 6. ... 15. päeval) kõigis järgnevates tsüklites.

#### Patsientide erirühmad

##### Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetilistele andmetele tuginedes soovitatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m<sup>2</sup> saavatele patsientidele, kellel on suurenenud nii transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) enam kui 1,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (ULN) kui ka alkaalne fosfataas enam kui 2,5-kordne ULN, dotsetakseeli annust 75 mg/m<sup>2</sup> (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele seerumi bilirubiinisaldusega > ULN ja/või ALAT ja ASAT > 3,5 korra suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN

koos alkaalse fosfataasi väärtusega  $> 2,5 \times \text{ULN}$  ja bilirubiini väärtusega  $> 1 \times \text{ULN}$ , ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel andmed puuduvad.

#### Lapsed ja noorukid

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust nasofarüingealse kartsinoomi ravis lastel vanuses 1 kuu kuni 18 eluaastat ei ole veel kindlaks tehtud.

Dotsetakseeli kasutamine lastel rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärme vähi, maovähi ning pea- ja kaelapiirkonna vähi näidustusel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüingealne kartsinoom, ei ole asjakohane.

#### Eakad

Selle patsientide rühma farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei ole erijuhiseid kasutamiseks eakatel.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga soovitatakse 60–aastastel ja vanematel patsientidel kapetsitabiini algannust vähendada 75%-le (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest).

#### Manustamisviis

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kelle neutrofiilide arv on  $< 1500$  rakku/mm<sup>3</sup>.

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kehtivad ka teiste ravimite vastunäidustused, kui neid kasutatakse kombinatsioonravis dotsetakseeliga.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Rinnanäärme- ja mitteväikerakk-kopsuvähi korral vedeliku retentsiooni esinemist ja raskust ning ülitundlikkusreaktsioonide raskust võib vähendada premedikatsioon suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni päevas (8 mg 2 korda ööpäevas) kolme päeva jooksul, alustades üks päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud. Eesnäärmevähi korral kasutada premedikatsiooni deksametasooniga 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.2).

#### Hematoloogia

Dotsetakseeli kõige sagedasem kõrvaltoime on neutropeenia. Neutrofiilide madalseisu mediaan oli 7 päeval, ent eelnevalt agressiivset ravi saanud patsientidel võib see intervall lühem olla. Kõigil dotsetakseeliga ravitavatel patsientidel tuleb sageli teha täisvere kontrollanalüüse. Dotsetakseelravi võib patsientidel jätkata neutrofiilide taseme jõudmisel  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup> (vt lõik 4.2).

Juhul, kui dotsetakseeli ravikuuri ajal tekib raske neutropeenia ( $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup> 7 päeva või kauem), soovitatakse järgnevate ravikuuride jaoks annust vähendada või võtta tarvitusele sobivad sümptomaatilised abinõud (vt lõik 4.2).

G-CSF profülaktilisel manustamisel patsientidele, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (TCF), tekkisid febriilne neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon

harvem. TCF ravi saavatele patsientidele peab manustama profülaktiliselt G-CSF-i, et vähendada komplitseerunud neutropeenia (febriline neutropeenia, kauakestev neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TCF ravi saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), oli febrilise neutropeenia ja/või neutropeenilise infektsiooni tekkesagedus madalam, kui patsiendid said esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi TAC-skeemi alusel, peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga, et vähendada tüsistunud neutropeenia (febriline neutropeenia, pikaleveninud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TAC-ravi saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

### Seedetrakti reaktsioonid

Neutropeeniaga patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik, eriti seedetrakti tüsistuste tekke riski tõttu. Enterokoliit võib tekkida mis tahes ajal, ehkki enamik juhte ilmnesid dotsetakseeli sisaldava raviskeemi esimese või teise tsükli ajal, ja võib põhjustada surma juba ilmnemise esimesel päeval. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida tõsise gastrointestinaalse toksilisuse varaste ilmingute osas (vt lõigud 4.2, 4.4 hematoloogia ja 4.8).

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Patsiente tuleb ülitundlikkusreaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida, eriti esimese ja teise infusiooni ajal. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, seetõttu peaksid vahendid hüpotensiooni ja bronhospasmi raviks olema kättesaadavad. Ülitundlikkusreaktsioonide esinemisel ei nõua kergemad sümptomid nagu punetus või lokaalsed nahareaktsioonid ravi katkestamist. Rasked reaktsioonid nagu raske hüpotensioon, bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem vajavad aga viivitamatut dotsetakseelravi katkestamist ja vastavat ravi. Patsientidele, kellel on tekkinud rasked ülitundlikkusreaktsioonid, ei tohiks dotsetakseeli uuesti manustada. Patsientidel, kellel on eelnevalt tekkinud ülitundlikkusreaktsioon paklitakseelile, võib olla risk ülitundlikkusreaktsiooni tekkeks dotsetakseelile, k.a rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Neid patsiente tuleb dotsetakseeliga ravi alustamisel hoolikalt jälgida.

### Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset nahaerüteemi jäsemetel (peopesad ja jalatallad) ja turset järgneva deskvamatsiooniga. On esinenud tõsiseid sümptomeid nagu lööve koos järgneva deskvamatsiooniga, mis põhjustas dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamise (vt lõik 4.2). Ravi ajal dotsetakseeliga on teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos. Patsiente tuleb teavitada tõsiste nahailmingute tunnustest ja sümptomitest ning hoolikalt jälgida. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad tunnused ja sümptomid, tuleb kaaluda dotsetakseeli manustamise lõpetamist.

### Vedelikupeetus

Patsiente, kellel esineb raske vedelikupeetus (nt pleura efusioon, perikardi efusioon ja astsiit), tuleb hoolikalt jälgida.

### Respiratoorsed häired

Teatatud on ägedast respiratoorsest distress-sündroomist, interstitsiaalsest pneumooniast/pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, kopsufibroosist ja hingamispuudulikkusest, mis võivad lõppeda surmaga. Samaaegset kiiritusravi saavatel patsientidel on teatatud kiirituspneumoniidi juhtudest.

Uute kopsusümptomite tekkimisel või nende süvenemisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida, kohe uurida ja asjakohaselt ravida. Kuni diagnoosi selgumiseni on soovitatav ravi dotsetakseeliga



katkestada. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib aidata seisundit parandada. Dotsetakseeliga ravi jätkamise kasu tuleb hoolikalt hinnata.

### Maksakahjustusega patsiendid

Dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m<sup>2</sup> saavatel patsientidel, kelle seerumi transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) on 1,5 korda kõrgem kui ULN ja kelle seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsus on 2,5 korda kõrgem kui ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks nagu toksiline šokk, sh sepsis, mao-seedetrakti verejooks, mis võib viia surmani, febriilne neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit, asteenia. Seetõttu soovitatakse maksafunktsiooni kõrgenenud näitajatega patsientidele dotsetakseeli annust 75 mg/m<sup>2</sup> ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata ravi alguses ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on > ULN ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on > 3,5 korda kõrgem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus on > 6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohi neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN, koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nimetatud patsientide kohta ei saa anda soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

### Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

### Närvisüsteem

Raske perifeerse neurotoksilisuse tekkimisel tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2).

### Kardiaalne toksilisus

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on täheldatud südamepuudulikkuse teket, eriti kui patsient on eelnevalt saanud antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) sisaldavat keemiaravi. Tekkiv südamepuudulikkus võib olla mõõdukas kuni raskekujuline, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastuzumabiga peab hindama patsiendi südame seisundit. Ravi käigus (nt iga 3 kuu järel) peab patsientide südamefunktsiooni kontrollima, avastamaks patsiente, keda ohustab võimalik südamefunktsiooni häire. Täpsemat informatsiooni saab trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfaamiidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmias, k.a ventrikulaarsest tahhükardiast, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame seisundit.

### Silma kahjustused

Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist. Nägemishäirega patsientidel tuleb kohe teostada põhjalik oftalmoloogiline uuring. Tsüstilise maakula ödeemi diagnoosimisel tuleb ravi dotsetakseeliga katkestada ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.8).

### Teised primaarsed pahaloomalised kasvaja

Teatatud on teistest primaarsetest pahaloomulistest kasvajatest, kui dotsetakseeli manustatakse kombinatsioonis vähivastaste ravimitega, millel on teadaolevalt seos teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajatega. Teine primaarne pahaloomuline kasvaja (k.a äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom ja mitte-Hodgkini lümfoom) võivad ilmnedä mitmeid kuid või aastaid pärast dotsetakseeli sisaldavat ravi. Patsiente tuleb jälgida teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate suhtes (vt lõik 4.8).

#### Kasvaja lahustussündroom

Teatatud on kasvaja lahustussündroomist pärast esimest või teist ravitsükli dotsetakseeliga (vt lõik 4.8). Kasvaja lahustussündroomi riskiga (nt neerupuudulikkusega, hüperurikeemiaga, rohke kasvajakoe, kiirelt progresseeruva kasvajaga) patsiente peab hoolikalt jälgima. Enne ravi alustamist on soovitatav veetustumise korrigeerimine ja kusihappe kõrge sisalduse ravi.

#### Muud

Nii mehed kui naised peavad ravi ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ning mehed peavad jätkama rasestumisvastaste vahendite kasutamist vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

Vältida samaaegset kasutamist CYP3A4 tugevatoimeliste inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin ja vorikonasool) (vt lõik 4.5).

#### Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

##### *Komplitseerunud neutropeenia*

Kui patsiendil tekib komplitseerunud neutropeenia (kauakestev neutropeenia, febriilne neutropeenia või infektsioon), peab kaaluma G-CSF-i manustamist ja annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

##### *Gastrointestinaalsed reaktsioonid*

Sümptomid nagu varajane kõhuvalu ja kõhupiirkonna hellus, palavik, diarröa koos kaasneva neutropeeniaga või ilma selleta võivad olla tõsise gastrointestinaalse toksilisuse varajasteks ilminguteks, vajades kohest hinnangut ja ravi.

##### *Südame paispuudulikkus*

Ravi ajal ning sellele järgneval perioodil peab patsiente jälgima südame paispuudulikkuse sümptomite tekke suhtes. Lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga patsientidel, keda raviti TAC raviskeemiga, oli südame paispuudulikkuse tekkerisk esimesel ravijärgsel aastal kõrgem (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

##### *Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+*

Lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral ei olnud haigusevaba elulemuse (DFS) ja üldise elulemuse (OS) puhul täheldatud kasu statistiliselt oluline, mistõttu jäi TAC kasu/riski positiivne suhe lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral lõppanalüüsis täielikult tõestamata (vt lõik 5.1).

#### Eakad

##### *Hoiatused rinnanäärmevähi adjuvantravi korral*

Andmed dotsetakseeli kasutamisest kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga > 70-aastaste patsientide raviks on piiratud.

##### *Hoiatused kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral*

Eesnäärmevähi uuringus manustati dotsetakseeli iga kolme nädala järel 333 patsiendile, kellest 209 patsiendi vanus oli 65 aastat või enam ja 68 patsiendi vanus oli üle 75 aasta. Dotsetakseeli manustamisel iga kolme nädala järel ilmnemise kuuente muutused üle 65 aasta vanustel patsientidel  $\geq 10\%$  kõrgema sagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, diarröa, anoreksia ja perifeerne turse

ilmnesid  $\geq 10\%$  kõrgema sagedusega üle 75 aasta vanustel patsientidel, võrreldes alla 65 aasta vanuste patsientidega.

#### Hoiatused hormoontundliku eesnäärmevähi korral

545 patsiendist, keda raviti dotsetakseeliga iga 3 nädala järel hormoontundliku eesnäärmevähi uuringus (STAMPEDE), oli 296 patsienti 65-aastased või vanemad ja 48 patsienti olid 75-aastased või vanemad. Dotsetakseeli rühmas teatati ülitundlikkusreaktsioonist, neutropeeniast, aneemiast, vedelikupeetusest, düspnoest ja küünte muutustest rohkem patsientidel vanuses  $\geq 65$  aastat kui patsientidel vanuses kuni 65 aastat. Ükski nimetatud sageduse tõus ei ületanud 10% erinevust kontrollrühmaga võrreldes. Patsientidel vanuses üle 75 aasta teatati neutropeeniast, aneemiast, diarröast, düspnoest ja ülemiste hingamisteede infektsioonist sagedamini (vähemalt 10%) kui noorematel patsientidel.

#### Hoiatused mao adenokartsinoomi korral

300 patsiendist (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti II faasi osas), kes osalesid maovähi kombinatsioonravi uuringus dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga, olid 74 patsienti 65 aastased või vanemad ja 4 patsienti 75 aastased või vanemad. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli eakatel suurem kui noorematel. 65 aastastel või vanematel patsientidel oli järgnevate kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus  $\geq 10\%$  suurem kui noorematel patsientidel: letargia, stomatiit, neutropeeniline infektsioon. Eakaid, kes saavad TCF ravi, peab hoolikalt jälgima.

#### Abiained

Ravim sisaldab 50 mahu% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 395 mg veevaba etanooli viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile .

Kahjulik alkoholismi probleemidega isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Tuleb kaaluda võimalikke mõjusid kesknärvisüsteemile.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

*In vitro* uuringud on näidanud, et dotsetakseeli metabolismi võib mõjutada selliste ainete samaaegne manustamine, mis indutseerivad, inhibeerivad või mida metaboliseerib (ja seetõttu võib ensüümi konkureerivalt inhibeerida) tsütokroom P450–3A, nagu näiteks tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb olla tähelepanelik, kui patsiente ravitakse nende ravimitega samaaegselt, kuna on märkimisväärne oht koostoimete tekkeks.

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suurenedagi tingituna biotransformatsiooni aeglustumisest. Kui CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin ja vorikonasool) samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb tagada hoolikas kliiniline jälgimine ja ravi ajal CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitoriga võib olla vajalik dotsetakseeli annuse kohandamine (vt lõik 4.4). Farmakokineetika uuringus, kus 7 patsiendile manustati dotsetakseeli koos CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooliga, vähenes märkimisväärselt ,so 49% võrra, puhastumine dotsetakseelist.

Prednisooni toimet dotsetakseeli farmakokineetikale uuriti metastaatilise eesnäärmevähi patsientidel. Dotsetakseel metaboliseeritakse CYP3A4 poolt ja prednisoon indutseerib teadaolevalt CYP3A4. Prednisoonil puudus dotsetakseeli farmakokineetikale statistiliselt oluline toime.

Dotsetakseel seondub suurel määral valkudega (> 95%). Kuigi võimalikku *in vivo* dotsetakseeli koostoimet samaaegselt manustatud ravimitega ei ole ametlikult uuritud, ei mõjutanud *in vitro* koostoime tugevalt valguga seonduvate ühenditega nagu erütromütsiin, difenhüdramiin, propranolool, propafenoon, fenütoiin, salitsülaad, sulfametoksasool ja naatriumvalproaat dotsetakseeli seondumist valguga. Samuti ei mõjutanud deksametasoon dotsetakseeli seondumist valguga. Dotsetakseel ei mõjutanud digitoksiini seondumist.

Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi farmakokineetikat nende koosmanustamine ei mõjutanud. Piiratud andmed ühest uuringust viitasid dotsetakseeli ja karboplatiini koostoimele. Kombinatsioonis dotsetakseeliga oli karboplatiini puhastumine ligikaudu 50% kõrgem kui eelnevalt täheldatud karboplatiini monoterapia korral.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naistele, keda ravitakse dotsetakseeliga, tuleb soovitada raseduse vältimist ja oma raviarsti viivitamatut informeerimist rasestumisest.

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

##### Rasedus

Dotsetakseeli kasutamisest rasedatel naistel andmed puuduvad. On näidatud, et dotsetakseel on küülikutel ja rottidel nii embrüotoksiline kui ka fetotoksiline ja vähendab rottide fertiilsust. Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib dotsetakseel rasedatele naistele manustamisel põhjustada lootekahjustusi. Seetõttu ei tohi dotsetakseeli raseduse ajal kasutada, väljaarvatud selge näidustuse olemasolul.

##### Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas dotsetakseel eritub rinnapiima. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toitmine dotsetakseelravi ajaks katkestada.

##### Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes oli dotsetakseelil genotoksiline toime ja see võib kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu soovitatakse dotsetakseeliga ravitavatel meestel mitte eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi ning küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus ja ravimi kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsiente tuleb seetõttu hoiatada alkoholi koguse ja ravimi kõrvaltoimete võimaliku mõju osas autojuhtimisele või masinate käsitsemise võimele ning soovitada mitte juhtida autot või käsitseda masinaid, kui nad kogevad ravi ajal neid kõrvaltoimeid.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

Kõrvaltoimeid, mida peetakse võimalikult või tõenäoliselt seotuks dotsetakseeli manustamisega, on saadud:

- 1,312 ja 121 patsiendi monoterapias dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m<sup>2</sup> ja 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga.
- 406 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga.
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastuzumabiga.
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga.
- 332 (TAX327) patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähtud).
- 1,276 patsiendi (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805) kombinatsioonravil dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on andmed kliiniliselt oluliste raviga seotud kõrvalnähtude kohta).
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendi (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti uuringu II faasi osas) kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed).
- 174 ja 251 pea ja kaela piirkonna vähiga patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed).
- 545 patsiendi ravil dotsetakseeliga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsioonraviga (STAMPEDE uuring).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste (G3), 3...4. raskusaste = 3./4. aste (G3/4), 4. raskusaste = 4. aste (G4)) COSTART ja MedRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aegajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoterapiasagedasemateks kõrvaltoimeteks on: neutropeenia (mis on pöörduv ja mittekumulatiivne, mediaan madalaima väärtuseni oli 7 päeva ja tõsise neutropeenia ( $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup>) kestuse mediaan 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit, diarröa ja asteenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib halveneda dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

Kombinatsioonravi kohta trastuzumabiga on esitatud kõrvalnähtud (kõik raskusastmed), mis ilmsid  $\geq 10\%$  patsientidest. Kombinatsioonravi trastuzumabiga põhjustas dotsetakseeli monoterapiaga võrreldes enam tõsiste kõrvalnähtude teket (esinemissagedus vastavalt 40% vs 31%) ja 4. raskusastme kõrvalnähtude teket (vastavalt 34% vs 23%).

Kombinatsioonravi kohta kapetsitabiiniga on esitatud sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed ( $\geq 5\%$ ), mis ilmsid III faasi uuringus rinnanäärmevähi patsientidel, kel antratsükliinravi efekt puudus (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kõrvalnähtud, mis tekkisid dotsetakseeliga 6 ravitsükli vältel kombinatsioonis androgeenide deprivatsiooniga koos prednisooni või prednisolooniga (STAMPEDE uuring) ning mille sagedus oli vähemalt 2% kõrgem kui kontrollrühmas, on esitatud raskusastmete kaupa vastavalt kõrvalnähtude terminoloogiliste üldkriteeriumite (CTCAE) määratlusele.

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

### Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, olles tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Sagedasemateks sümptomiteks olid õhetus, lööve koos sügelusega või ilma, pitsistustunne rindkeres, seljavalu, düspnoe, palavik või külmavärinad. Tõsiseid reaktsioone iseloomustas hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4).

### Närvisüsteemi häired

Raske perifeerse neurotoksilisuse ilmnedes peab annust vähendama (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kergeid kuni mõõdukaid neurosensorseid häireid iseloomustavad paresteesia, düsesteesia või valu, sh põletustunne. Neuromotoorsetest sümptomitest esineb peamiselt nõrkust.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

On täheldatud pöörduvaid nahareaktsioone, mis olid kerged kuni mõõdukad. Nahareaktsioone iseloomustas lööve, mis ilmnis peamiselt käe- ja jalalabadel (k.a raskekujuline palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom), samuti käsivartel, näol ja rindkerel. Sageli kaasnes lööbega sügelus. Lööve esines enamasti ühe nädala jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni. Harvem tekkisid rasked sümptomid nagu lööve sellele järgneva deskvamatsiooniga, mis harva põhjustasid dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamise (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raskeid küünte kahjustusi iseloomustas hüpo- või hüperpigmentatsioon ning mõnikord valu ja onühhoolüüs.

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid olid enamasti kerged ning väljendusid hüperpigmentatsiooni, põletiku, nahapunetuse või -kuivuse, flebiidi või ekstravasatsiooni ja veenitursena. Esinesid vedelikupeetuse juhud, sh perifeerne turse ja harvem pleura efusioon, perikardi efusioon, astsiit ja kehakaalu suurenemine. Perifeerne turse algab enamasti alajäsemelt ja võib generaliseeruda kehakaalu tõusuga 3 kg võrra või rohkem. Vedelikupeetuse esinemissagedus ja raskusaste on kumuleeruvad (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteeraapia korral dotsetakseeliga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid (3./4. aste: 5,7%, k.a. sepsis ja pneumoonia, fataalne 1,7%)	Infektsioonid koos 4. astme neutropeeniaga (3./4. aste: 4,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 76,4%); Aneemia (3./4. aste: 8,9%); Febriilne neutropeenia	Trombotsütopeenia (4. aste: 0,2%)	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 5,3%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b>
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 4,1%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 4%); Düsgeusia (tõsine: 0,07%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertensioon Hemorraagia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (tõsine: 2,7%)		
Seedetrakti häired	Stomatiit (3./4. aste: 5,3%); Diarröa (3./4. aste: 4%); Iiveldus (3./4. aste: 4%); Oksendamine (3./4. aste: 3%)	Kõhukinnisus (tõsine: 0,2%); Kõhuvalu (tõsine: 1%); Gastrointestinaalne hemorraagia (tõsine: 0,3%)	Ösofagiit (tõsine: 0,4%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Nahareaktsioon (3./4. aste: 5,9%); Küünte kahjustus (tõsine: 2,6%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (tõsine: 1,4%)	Artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus (tõsine: 6,5%); Asteenia (tõsine: 11,2%) Valu	Süstekoha reaktsioon; Mittetekardiaalne valu rindkeres (tõsine: 0,4%)	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (< 4%); 3./4. astme ASAT tõus (< 3%); 3./4. astme ALAT tõus (< 2%)	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus dotsetakseeliga annuses 100 mg/ m<sup>2</sup> monoterapia korral

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

Harv: veritsusepisoodid seoses 3./4. astme trombotsütopeeniaga.

### Närvisüsteemi häired

Kõrvaltoimete pöörduvuse andmed on olemas 35,3% patsientide kohta, kellel tekkis neurotoksilisus pärast monoteraapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>. Nähud taandusid spontaanselt 3 kuu jooksul.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: üks pöördumatu alopeetsia juht uuringu lõppedes. 73% nahareaktsioonidest olid pöörduvad 21 päeva jooksul.

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Kumulatiivse annuse mediaan ravi lõpetamisel oli üle 1000 mg/m<sup>2</sup> ja aja mediaan vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (kumulatiivse annuse mediaan 819,9 mg/m<sup>2</sup>) hilines mõõduka ja tõsise vedelikupeetuse algus, võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sellest teatati mõnedel patsientidel ravi alguses.

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoteraapia korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid (3./4. aste: 5%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 54,2%); Aneemia (3./4. aste: 10,8%); Trombotsütopeenia (4. aste: 1,7%)	Febriilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte tõsine)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,8%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 2,5%)
Südame häired		Arütmia (mitte tõsine)
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 3,3%); Stomatiit (3./4. aste: 1,7%); Oksendamine (3./4. aste: 0,8%); Diarröa (3./4. aste: 1,7%)	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,8%)	Küünte kahjustus (tõsine: 0,8%)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (tõsine: 12,4%); Vedelikupeetus (tõsine: 0,8%); Valu	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 2%)



Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubiiniga

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 7,8%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 91,7%); Aneemia (3./4. aste: 9,4%); Febriilne neutropeenia Trombotsütopeenia (4. aste: 0,8%)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,2%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3 aste: 0,4%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,4%)	
Südame häired		Südamepuudulikkus; Arütmia (mitte tõsine)	
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 5%); Stomatiit (3./4. aste: 7,8%); Diarröa (3./4. aste: 6,2%); Oksendamine (3./4. aste: 5%); Kõhukinnisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (tõsine: 0,4%); Nahareaktsioon (mitte tõsine)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (tõsine: 8,1%); Vedelikupeetus (tõsine: 1,2%); Valu	Süstekoha reaktsioon	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 2,5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (< 2,5%)	3./4. astme ASAT tõus (< 1%); 3./4. astme ALAT tõus (< 1%)

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja tsisplatiiniga

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 5,7%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 51,5%); Aneemia (3./4. aste: 6,9%); Trombotsütopeenia (4. aste: 0,5%)	Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 2,5%);		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 3,7%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon (3./4. aste: 0,7%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 9,6%); Oksendamine (3./4. aste: 7,6%); Diarröa (3./4. aste: 6,4%); Stomatiit (3./4. aste: 2%)	Kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (tõsine: 0,7%); Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,2%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (tõsine: 0,5%)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (tõsine: 9,9%); Vedelikupeetus (tõsine: 0,7%); Palavik (3./4. aste: 1,2%)	Süstekoha reaktsioon; Valu	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (2,1%); 3./4. astme ALAT tõus (1,3%)	3./4. astme ASAT tõus (< 1%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (0,3%)

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 32%); Febriilne neutropeenia (k.a. neutropeenia koos palaviku ja antibiootikumide manustamisega) või neutropeeniline sepsis	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Psühhiaatrilised häired	Insomnia	
Närvisüsteemi häired	Paresteesia; peavalu; düsgeusia; hüpesteesia	
Silma kahjustused	Suurenenud pisaraeritus; konjunktiviit	
Südame häired		Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Lümfiturse	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks; kõri-neelupiirkonna valu; nasofarüngiit; düspnoe; köha; rinorröa	
Seedetrakti häired	Iiveldus; diarröa; oksendamine; kõhukinnisus; stomatiit; düspepsia; kõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; erüteem; lööve; küünte kahjustus	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia; artralgia; valu jäsemetes; luuvalu; seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; perifeerne turse; püreeksia; väsimus; limaskestade põletik; valu; gripilaadne haigusseisund; rindkere valu; külmavärinad	letargia
Uuringud	Kehakaalu suurenemine	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus dotsetakseeliga annuses 100 mg/ m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli tõusnud patsientidel, kes said trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes ainult dotsetakseeli saanutega (32% 3./4. astme neutropeeniat, võrreldes 22%, NCI-CTC kriteeriumite alusel). Tuleb märkida, et tõenäoliselt on tegemist alahindamisega, sest dotsetakseeli monoterapia annuses 100 mg/m<sup>2</sup> põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97% patsientidest, sellest 76% 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febriilse neutropeenia/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptin'i ja dotsetakseeliga (23% võrreldes 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

### Südame häired

Kliiniliselt avaldunud südamepuudulikkust esines 2,2% dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest, võrreldes 0% dotsetakseeli monoterapia korral. 64% dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest ja 55% dotsetakseeli monoterapiat saanud patsientidest oli eelneva adjuvantravina manustatud antratsükliin.

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		Suuõõne kandidoos (3./4. aste: < 1%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 63%); Aneemia (3./4. aste: 10%)	Trombotsütopeenia (3./4. aste: 3%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1%); Isutus	Dehüdratsioon (3./4. aste: 2%)
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: < 1%); Paresteesia (3./4. aste: < 1%)	Peeringlus; Peavalu (3./4. aste: < 1%); Perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused	Suurenenud pisaraeritus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Neelu-kõripiirkonna valu (3./4. aste: 2%)	Düspnoe (3./4. aste: 1%); Köha (3./4. aste: < 1%); Ninaverejooks (3./4. aste: < 1%)
Seedetrakti häired	Stomatiit (3./4. aste: 18%); Diarröa (3./4. aste: 14%); Iiveldus (3./4. aste: 6%); Oksendamine (3./4. aste: 4%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 1%); Kõhuvalu (3./4. aste: 2%); Düspepsia	Valu ülakõhus; Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Palmoplantaarse düsesteesia sündroom (3./4. aste: 24%); Alopeetsia (3./4. aste: 6%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 2%);	Dermatiit; Erütematoosne lööve (3./4. aste: < 1%); Küünte värvuse kadu; Onühhoolüüs (3./4. aste: 1%);
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (3./4. aste: 2%); Artralgia (3./4. aste: 1%)	Valu jäsemetes (3./4. aste: < 1%); Seljavalu (3./4. aste: 1%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (3./4. aste: 3%); Püreeksia (3./4. aste: 1%); Väsimus/nõrkus (3./4. aste: 5%); Perifeerne turse (3./4. aste: 1%)	Letargia; Valu
Uuringud		Kehakaalu vähenemine; 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (9%);

Kõrvaltoimete tabel kastratsioonresistentse metastaatilise eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja prednisooni või prednisolooniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenid (3./4. aste: 32%); Aneemia (3./4. aste: 4,9%)	Trombotsütoopenia (3./4. aste: 0,6%); Febriilne neutropeenid
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%); Düsgeusia (3./4. aste: 0%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%)
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0,6%)
Südame häired		Vasaku vatsakse funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3./4. aste: 0%); Düspnoe (3./4. aste: 0,6%); Köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 2,4%); Diarröa (3./4. aste: 1,2%); Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%); Oksendamise (3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (mitte tõsine)	Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia (3./4. aste: 0,3%); Müalgia (3./4. aste: 0,3%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus (3./4. aste: 3,9%); Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel kõrge riskiga lokaalselt levinud või metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> koos prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsiooniraviga (STAMPEDE uuring)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenid (3./4. aste: 12%) Aneemia Febriilne neutropeenid (3./4. aste: 12%)	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 1%)
Endokriinsüsteemi häired		Diabeet (3./4. aste: 1%)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia
Psühhiaatrilised häired	Insomnia (3. aste: 1%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (≥3. aste: 2%) <sup>a</sup> Peavalu	Pööratustunne
Silma kahjustused		Hägune nägemine
Südame häired		Hüpotensioon (3. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (3. aste: 1%); Köha (3. aste: 0%) Ülemiste hingamisteede	Farüngiit (3. aste: 0%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
	infektsioon (3. aste: 1%)	
Seedetrakti häired	Diarröa (3. aste: 3%) Stomatiit (3. aste: 0%) Kõhukinnisus (3. aste: 0%) Iiveldus (3. aste: 1%) Düspepsia Kõhuvalu (3. aste: 0%) Flatulents	Oksendamine (3. aste: 1%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3. aste: 3%) <sup>a</sup> Küünte muutused (3. aste: 1%)	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 2%) Gripilaadsed sümptomid (3. aste: 0%) Asteeniam (3. aste: 0%) Vedelikupeetus	Palavik (3. aste: 1%) Suu kandidoos Hüpokaltseemia (3. aste: 0%) Hüpofosfaemia (3./4. aste: 1%) Hüpokaleemia (3. aste: 0%)

<sup>a</sup>GETUG AFU15 uuringus

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamidiiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 2,4%); Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 3%); Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%); Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);	Minestamine (3./4. aste: 0%); Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%); Unisus (3./4. aste: 0%)
Silma kahjustused	Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)	Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);	
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,2%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Vaskulaarsed häired	Õhetus (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (3./4. aste: 0%); Flebiit (3./4. aste: 0%)	Lümfitorse (3./4. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha (3./4. aste: 0%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 5,0%); Stomatiit (3./4. aste: 6,0%); Oksendamine (3./4. aste: 4,2%); Diarröa (3./4. aste: 3,2%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%)	Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Alopeetsia (püsiv: <3%); Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)		
Lihask-skeleti ja sidekoeh kahjustused	Müalgia (3./4. aste: 0,7%); Artralgia (3./4. aste: 0,2%)		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa (3./4. aste: NA)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (3./4. aste: 10,0%); Palavik (3./4. aste: NA); Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%)		
Uuringud		Kehakaalu suurenemine (3./4. aste: 0%); Kehakaalu vähenemine (3./4. aste: 0,2%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805)

#### *Närvisüsteemi häired*

Uuringus TAX316 algas perifeerne sensoorne neuropaatia raviperioodil ja püsis jälgimisperiodil 84 patsiendil (11,3%) TAC ravihaaras ja 15 patsiendil (2%) FAC ravihaaras. Jälgimisperiodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 8 aastat), täheldati kestvat perifeerset sensorset neuropaatiat 10 patsiendil (1,3%) TAC ravihaaras ja 2 patsiendil (0,3%) FAC ravihaaras.

Uuringus GEICAM 9805 algas perifeerne sensoorne neuropaatia raviperioodil ja jätkus jälgimisperiodil, 10 patsiendil (1,9%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravihaaras.

Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestvaid perifeerset sensorset neuropaatiat 3 patsiendil (0,6%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.

#### *Südame häired*

TAX316 uuringu TAC rühma 26 patsiendil (3,5%) ja FAC rühma 17 patsiendil (2,3%) tekkis südame paispuudulikkus. Kõikidel patsientidel, va üks patsient igast rühmast, diagnoositi südame paispuudulikkus enam kui 30 päeva pärast ravi lõppu. TAC rühma kaks patsienti ja FAC rühma 4 patsienti surid südamepuudulikkuse tõttu.

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. Jälgimisperioodi lõpuks (tegelik mediaanne jälgimisperiood 10 aastat ja 5 kuud) ei olnud ühelgi TAC ravihaara patsiendil südame paispuudulikkust ning FAC ravihaaras suri 1 patsient dilateeruva kardiomiopaatia tõttu; kestvaid südame paispuudulikkust täheldati 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Uuringus TAX316 teatati alopeetsia püsimisest jälgimisperioodil, pärast keemiaravi lõppu 687 patsiendil 744-st (92,3%) TAC ravihaaras ja 645 patsiendil 736-st (87,6%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati jätkuvat alopeetsiat 29 patsiendil (3,9%) TAC ravihaaras ja 16 patsiendil (2,2%) FAC ravihaaras.

Uuringus GEICAM 9805 täheldati kestvaid alopeetsiat, mis algas raviperioodil ning püsis jälgimisperioodil, 49 patsiendil (9,2%) TAC ravihaaras ja 35 patsiendil (6,7%) FAC ravihaaras. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC ravihaaras ja 30 patsiendil (5,8%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestvaid alopeetsiat 3 patsiendil (0,6%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.

#### *Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired*

Uuringus TAX316 teatati amenorröast, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 202 patsiendil 744-st (27,2%) TAC ravihaaras ja 125 patsiendil 736-st (17,0%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 8 aastat), täheldati jätkuvat amenorröad 121 patsiendil 744-st (16,3%) TAC ravihaaras ja 86 patsiendil 736-st (11,7%) FAC ravihaaras. Uuringus GEICAM 9805 täheldati kestvaid amenorröad, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, 18 patsiendil (3,4%) TAC ravihaaras ja 5 patsiendil (1,0%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestvaid amenorröad 7 patsiendil (1,3%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravihaaras.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Uuringus TAX316 teatati perifeersest tursest, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 119 patsiendil 744-st (16,0%) TAC ravihaaras ja 23 patsiendil 736-st (3,1%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat), püsis perifeerne turse 19 patsiendil (2,6%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,5%) FAC ravihaaras.

Uuringus TAX316 teatati lümfitursest, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 11 patsiendil 744-st (1,5%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil 736-st (0,1%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati kestvaid lümfiturset 6 patsiendil (0,8%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,1%) FAC ravihaaras.

Uuringus TAX316 teatati asteeniast, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 236 patsiendil 744-st (31,7%) TAC ravihaaras ja 180 patsiendil 736-st (24,5%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati kestvaid asteeniat 29 patsiendil (3,9%) TAC ravihaaras ja 16 patsiendil (2,2%) FAC ravihaaras.

Uuringus GEICAM 9805 püsis perifeerne turse, mis algas raviperioodil, jälgimisperioodil 4 patsiendil (0,8%) TAC ravihaaras ja 2 patsiendil (0,4%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) ei olnud perifeerset turset ühelgi patsiendil (0%) TAC ravihaaras ja selle püsimist täheldati 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.



Lümfitorse, mis algas raviperioodil, püsis jälgimisperioodil 5 patsiendil (0,9%) TAC ravihaaras ja 2 patsiendil (0,4%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus täheldati lümfitorse püsimist 4 patsiendil (0,8%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.

Raviperioodil alanud ja jälgimisperioodil kestva asteenia jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus täheldati asteenia püsimist 2 patsiendil (0,4%) TAC ravihaaras ja 2 patsiendil (0,4%) FAC ravihaaras.

#### *Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom*

Uuringu TAX316 10-aastase jälgimisperioodi lõpuks teatati ägedast leukeemiast TAC rühmas 3 patsiendil 744-st (0,4%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil 736-st (0,1%) FAC ravihaaras. Ägeda müeloidse leukeemia tõttu suri jälgimisperioodil 1 patsient (0,1%) TAC ravihaaras ja 1 patsient (0,1%) FAC ravihaaras.. Müelodüsplastilisest sündroomist teatati 2 patsiendil 744-st (0,3%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil 736-st (0,1%) FAC ravihaaras.

GEICAM uuringu 10-aastase jälgimisperioodi lõpuks tekkis äge leukeemia 1 patsiendil 532-st (0,2%) TAC ravihaaras. FAC ravihaaras ei teatatud ühestki juhust. Kummagi ravirühma patsientidel ei diagnoositud ühtki müelodüsplastilise sündroomi juhtu.

#### *Neutropeenilised tüsistused*

Alljärgnevalt tabelist nähtub, et 4. raskusastme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide tekkesagedus langes patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga pärast selle kohustuslikuks muutmist GEICAM uuringu TAC ravihaaras.

#### Neutropeenilised tüsistused TAC-ravi saanud patsientidel koos esmase G-CSF-profülaktikaga või ilma (GEICAM 9805)

	<b>Ilma esmase G-CSF-profülaktikata (n = 111) n (%)</b>	<b>Koos esmase G-CSF-profülaktikaga (n = 421) n (%)</b>
Neutropeenia (4. raskusaste)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilne neutropeenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeniline infektsioon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeniline infektsioon (3...4. raskusaste)	2 (1,8)	5 (1,2)

#### Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 20,9%); Neutropeenia (3./4. aste: 83,2%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 8,8%); Febrilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)	Peeringlus (3./4. aste: 2,3%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0%)
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)
Südame häired		Ariütmia (3./4. aste: 1,0%)
Seedetrakti häired	Diarröa (3./4. aste: 19,7%); Iiveldus (3./4. aste: 16%); Stomatiit (3./4. aste: 23,7%); Oksendamine (3./4. aste: 14,3%)	Kõhukinnisus (3./4. aste: 1,0%); Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,0%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,7%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%)	Lööve, sügelus (3./4. aste: 0,7%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,7%); Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 19,0%); Palavik (3./4. aste: 2,3%); vedelikupeetus (tõsine/eluohtlik: 1%)	

Kõrvaltoimete valikuline kirjeldus mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/ m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

Febriilne neutropeenia tekkis 17,2% patsientidest ja neutropeeniline infektsioon 13,5% patsientidest, sõltumata G-CSF manustamisest. G-CSF-i manustati sekundaarseks profülaktikaks 19,3% patsientidele (10,7% tsüklitest). Febriilne neutropeenia tekkis 12,1% ja neutropeeniline infektsioon 3,4% patsientidest, kellele manustati profülaktiliselt G-CSF-i ning vastavalt 15,6% ja 12,9% patsientidest, kes ei saanud profülaktiliselt G-CSF-i (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimete tabel pea- ja kaelapiirkonna vähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 6,3%); Neutropeeniline infektsioon		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Kasvaja valu (3./4. aste: 0,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 76,3%); Aneemia (3./4. aste: 9,2%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 5,2%)	Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte tõsine)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia; Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,6%)	Pearinglus	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus; Konjunktiviit	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus	
Südame häired		Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)	Arütmia (3./4. aste: 0,6%)
Vaskulaarsed häired		Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 0,6%); Stomatiit (3./4. aste: 4,0%); Diarröa (3./4. aste: 2,9%); Oksendamine (3./4. aste: 0,6%)	Kõhukinnisus; Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,6%); Kõhuvalu; Düspepsia; Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)	Sügelev lööve; Naha kuivus; Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)	
Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%); Püreeksia (3./4. aste: 0,6%); Vedelikupeetus; Ödeem		
Uuringud		Kehakaalu tõus	

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Sagedased kõrvaltoimed</b>	<b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 3,6%)	Neutropeeniline infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Kasvaja valu (3./4. aste: 1,2%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 83,5%); Aneemia (3./4. aste: 12,4%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 4,0%); Febriilne neutropeenia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%)	Pearinglus (3./4. aste 2,0%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%)	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus	Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 2,0%)	Müokardi isheemia
Vaskulaarsed häired			Venoossed häired

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 13,9%); Stomatiit (3./4. aste: 20,7%); Oksendamine (3./4. aste: 8,4%); Diarröa (3./4. aste: 6,8%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 12,0%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%)	Düspepsia (3./4. aste: 0,8%); Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%) Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%); Sügelev lööve	Naha kuivus; Ketendus	
Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,4%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 4,0%); Püreeksia (3./4. aste: 3,6%); Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%); Ödeem (3./4. aste: 1,2%)		
Uuringud	Kehakaalu vähenemine		Kehakaalu suurenemine

### Turuletulekujärgne kogemus

#### *Hea- ja pahaloolumulised kasvajad (k.a tsüstid ja poliüübid)*

Teatatud on teistest primaarsetest pahaloolumulistest kasvajatest (sagedus teadmata), k.a mitte-Hodgkini lümfoom, kui dotsetakseeli kasutatakse kombinatsioonis vähivastaste ravimitega, millel on teadaolevalt seos teiste primaarsete pahaloolumuliste kasvajatega. Rinnavähi kesksetes kliinilistes uuringutes on dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga teatatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi tekkest (sagedusega aeg-ajalt).

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

On registreeritud luuüdi supressiooni ja teisi hematoloogilisi kõrvaltoimeid. Teatatud on dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) tekkest, sageli seoses sepsise või multiorganpuudulikkusega.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Teatatud on mõnest anafülaktilise šoki juhtumist, mis mõnikord osutus fataalseks. Patsientidel, kellel on olnud ülitundlikkusreaktsioone paklitakselile, on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest dotsetakseelile.

#### *Närvisüsteemi häired*

Harva on dotsetakseeli manustamisel täheldatud krampe või transitoorset teadvusekadu. Need reaktsioonid esinevad vahel ravimi infusiooni ajal.

#### *Silma kahjustused*

Väga harva on teatatud mööduvatest nägemishäiretest (sähvatus, sähviv valgus, skotoom), mis enamasti esinevad ravimi infusiooni ajal ning on seotud ülitundlikkusreaktsioonidega. Nimetatud nähud möödusid infusiooni katkestamisel. Harva on teatatud suurenenud pisaraeritusest koos konjunktiviidiga või ilma nagu ka pisarajuha obstruktsiooni tagajärjel tekkinud ülemäärasest pisaratevoolust. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist.

#### *Kõrva ja labüürindi kahjustused*

Harva on teatatud ototoksilisusest, kuulmishäiretest ja/või kuulmise kadumisest.

#### *Südame häired:*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubiitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmiasest, k.a ventrikulaarsest tahhükardiast (sagedus teadmata), mis mõnikord on lõppenud surmaga.

#### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Harva on teatatud ägedast respiratoorsest distress-sündroomist, mõnedel juhtudel interstitsiaarsest pneumooniast/pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pulmonaarsest fibroosist ja hingamispuudulikkusest, mõnikord fataalne. Harva on teatatud radiatsioonpneumoniidi tekkest patsientidel, kes saavad samaaegset kiiritusravi.

#### *Seedetrakti häired*

Teatatud on enterokoliidi, k.a koliidi, isheemilise koliidi ja neutropeenilise enterokoliidi harvadest juhtudest, mis võivad lõppeda surmaga (sagedus teadmata).

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva teatatud dehüdratsioonist, k.a enterokoliidi ja seedetrakti perforatsiooni tagajärjel.

Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Väga harva on teatatud hepatiidi juhtudest, mis ennekõike eelneva maksakahjustusega patsientidel on mõnikord osutunud fataalseiks.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Dotsetakseeliga seoses on teatatud naha erütematoosluupusest, bulloosse lööbe juhtudest nagu multiformne erütem ning rasketest nahakõrvaltoimetest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. On teatatud (esinemissagedus teadmata) püsiva alopeetsia juhtudest.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Teatatud on neerufunktsiooni langusest ja neerupuudulikkusest. Ligikaudu 20% juhtudest puudusid ägeda neerupuudulikkuse riskifaktorid nagu nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine ja seedetraktihäired.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

Eelneva ekstravasatsiooni kohas on täheldatud süstekoha reaktsiooni taastekkimist (*site recall reaction*); nahareaktsiooni kordumine eelneva ekstravasatsiooni kohas pärast dotsetakseeli manustamist teise süste kohta; sagedus teadmata).

Vedelikupeetusega ei kaasnenud ägeda oliguuria või hüpotensiooni episoodide. Harva on teatatud dehüdratsioonist ja kopsutursest.

### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

Teatatud on elektrolüütide tasakaaluhäire juhtudest. Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seoses dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga. On täheldatud hüpokaleemiat, hüpomagneseemiat ja hüpokaltseemiat, tavaliselt seoses seedetrakti häiretega ja eriti kõhulahtisusega. Teatatud on kasvaja lahustussündroomist, mis võib lõppeda surmaga (sagedus ei ole teada).

### *Lihaste ja luustiku kahjustused*

Dotsetakseeliga seoses on teatatud müosiidist (sagedus ei ole teada).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise juhtumeid on kirjeldatud vähe. Dotsetakseeli üleannustamise puhuks ei ole teada ühtegi antidooti. Üleannustamise korral tuleb patsient hospitaliseerida vastavasse osakonda ja hoolikalt jälgida tema elulisi funktsioone. Üleannustamise korral võib eeldada kõrvalnähtude ägenemist. Esmased eeldatavad komplikatsioonid üleannustamise puhul on luuüdi supressioon, perifeerne neurotoksilisus ja mukosiit. Üleannustamise korral tuleks patsientidele manustada raviks G-CSF niipea kui üleannustamine avastatakse. Vajadusel rakendada vastavat sümptomaatilist ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, taksaanid, ATC kood: L01CD02

#### Toimemehhanism

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse mikrotoubulitesse ja inhibeerides nende eraldumist, põhjustades vaba tubuliini olulise vähenemise. Dotsetakseeli sidumine mikrotoubulitesse ei muuda protofilamentide arvu.

*In vitro* on näidatud, et dotsetakseel katkestab mikrotubulaarse võrgustiku rakkudes, mis on eluliselt vajalikud raku mitootiliste ja interfaasi funktsioonide jaoks.

#### Farmakodünaamilised toimed

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese kasvajarakkude suhtes ning samuti inimese värskelt väljalõigatud kasvajarakkude suhtes klonogeensetes proovides. Dotsetakseel saavutab kõrge rakusisese kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mida iseloomustab kõrge p-glükoproteiin, mis on kodeeritud mitmete ravimite resistentsuse geeni poolt. *In vivo* on dotsetakseel rakutsüklis sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvavavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Rinnanäärme vähk

*Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi*

## Opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähi adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS  $\geq$  80% ja vanus on 18...70 a. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmede haaratuse alusel (1...3, 4+), jagati 1491 patsienti juhuvaliku käigus 2 ravihaara: TAC ravihaar, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tund pärast doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> and tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m<sup>2</sup>, või FAC ravihaar, kellele manustati doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m<sup>2</sup>. Mõlemas raviskeemis oli 6 ravitsükli 3-nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravihaara patsientidele manustati antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda päevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravihaara östrogeen- ja/või progesteronretseptor-positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravihaaras ja 72% patsientidest FAC ravihaaras. Teostati kaks vaheanalüüsi ja üks lõppanalüüs. Esimene vaheanalüüs oli plaanitud 3 aastat pärast poolte uuritavate kaasamist uuringusse. Teine vaheanalüüs tehti pärast 400 haigusvaba elulemusjuhu registreerimist, mille tulemusena oli järelkontrolli kestuse mediaan 55 kuud. Lõppanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10. aasta järelkontrollivisiidini (välja arvatud DFS juhud või kui patsiendid langesid järelkontrollist varem välja). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

Lõppanalüüs tehti järelkontrolli tegeliku mediaankestusega 96 kuud. TAC ravihaaras oli haigusvaba elulemus märkimisväärselt pikem võrreldes FAC ravihaaraga. 10 aasta jooksul oli relapside esinemissagedus TAC ravihaaras oluliselt madalam kui FAC ravihaaras (vastavalt 39% vs 45%), st absoluutse riski vähenemine 6% ( $p = 0,0043$ ). 10 aasta üldine elulemus TAC ravihaaras oli oluliselt tõusnud, võrreldes FAC ravihaaraga (vastavalt 76% vs 69%), st surmariski absoluutne vähenemine 7% võrra ( $p = 0,002$ ). Lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral ei olnud haigusevaba elulemuse (DFS) ja üldise elulemuse (OS) puhul täheldatud kasu statistiliselt oluline, mistõttu jäi TAC kasu/riski positiivne suhe lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral lõppanalüüsis täielikult tõestamata.

Üldiselt näitavad uuringutulemused TAC-i kasu/riski suhte positiivsust FAC suhtes.

TAC ravihaara patsientide alarühmi analüüsiti prospektiivselt määratud olulisemate prognostiliste faktorite osas:

Patsientide alarühm	Patsientide arv	Haigusvaba elulemus			Üldine elulemus		
		Riskide suhe*	95% CI	p =	Riskide suhe*	95% CI	p =
<b>Lümfisõlmede haaratus</b>							
Üldine	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

\*riskide suhe alla 1 näitab, et haigusvaba ja üldine elulemus TAC ravihaaras on pikemad kui FAC ravihaaras.

## Opereeritava, lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga patsiendid, kellel on näidustatud keemiaravi (GEICAM 9805)

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähi adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.



1060 patsienti, kellel oli opereeritav, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähk koos kõrge relapsiohuga 1998. a. St. Galleni kriteeriumite alusel (tuumori suurus >2 cm ja/või negatiivsed ER ja PR ja/või kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2...3. aste) ja/või vanus <35 aastat) randomiseeriti saama adjuvantravi dotsetakseeliga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini 50 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubitsiiniga annuses 50 mg/m<sup>2</sup>, koos järgneva fluorouratsiiliga 500 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidiga 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki teisi ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmase profülaktika G-CSF-iga muudeti kohustuslikuks TAC ravihaaras pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kummaski ravihaaras manustati ER+ ja/või PgR+ positiivse tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta vältel. Adjuvantset kiiritusravi tehti vastavuses osalenud ravikeskustes kehtivate juhistega 57,3% patsientidest TAC ravihaaras ja 51,2% patsientidest FAC ravihaaras.

Tehti üks esmane analüüs ja üks kaasajastatud analüüs. Esmane analüüs tehti, kui kõikide patsientide järelkontroll oli kestnud üle 5 aasta (järelkontrolli kestuse mediaan oli 77 kuud). Kaasajastatud analüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10 aasta kontrollvisiidini (järelkontrolli kestuse mediaan oli 10 aastat ja 5 kuud), v.a DFS juhtudel ja järelkontrolli varasemal katkemisel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teiseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS).

Kui jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 77 kuud, leiti, et TAC ravihaara patsientidel haigusvaba elulemus oli oluliselt pikem kui FAC ravihaara patsientidel. Relapsi risk langes TAC ravihaara patsientidel 32%, võrreldes FAC ravihaara patsientidega (riskide suhe = 0,68; 95% CI: 0,49...0,93; p=0,01). Järelkontrolliperioodil kestuse mediaaniga 10 aastat ja 5 kuud vähenes relapsi risk TAC -ravi saanud patsientidel 16,5%, võrreldes FAC-ravi saanutega (riskide suhe = 0,84; 95% CI (0,65...1,08), p =0,1646). DFS andmed eierinenud statistilisel olulisel määral, kuid olid seotud positiivse suundumusega TAC kasuks. .

Kui jälgimisperioodi mediaanne kestus oli 77 kuud, leiti, et TAC ravihaara patsientide üldine elulemus (OS) oli oluliselt pikem; TAC-ravi saanud patsientide surma risk langes 24%, võrreldes FAC-ravi saanutega (riskide suhe = 0,76; 95% CI: 0,46...1,26; p=0,29). OS jaotumine 2 rühma vahel ei olnud siiski oluliselt erinev.

Järelkontrolliperioodil kestuse mediaaniga 10 aastat ja 5 kuud vähenes surma risk TAC-ravi saanud patsientidel 9%, võrreldes FAC-ravi saanutega (riskide suhe = 0,91; 95% CI: 0,63...1,32). Ajahetkel, kui järelkontrolliperiood oli kestnud 8 aastat, oli elulemuse määr TAC ravihaaras 93,7% ja FAC ravihaaras 91,4% ning ajahetkel 10 aastat oli see TAC ravihaaras 91,3% ja FAC ravihaaras 89%.

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

TAC-ravi saanud patsientide alarühmi analüüsiti esimeses analüüsis (järelkontrolliperioodi kestuse mediaan 77 kuud) eelnevalt määratletud prognostiliste faktorite alusel (vt allolev tabel):

Neutropeenilised tüsistused TAC-ravi saanud patsientidel koos esmase G-CSF-profülaktikaga või ilma (GEICAM 9805)

Patsientide alarühm	Haigusvaba elulemus		
	Patsientide arv TAC rühmas	Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0,68	0,49...0,93
<b>1. vanusekategorია</b>			
<50 aastat	260	0,67	0,43...1,05
≥50 aastat	279	0,67	0,43...1,05

Patsientide alarühm	Haigusvaba elulemus		
	Patsientide arv TAC rühmas	Riskide suhe*	95% CI
<b>2. vanusekategoria</b>			
<35 aastat	42	0,31	0,11...0,89
≥35 aastat	497	0,73	0,52...1,01
<b>Hormonaalne retseptorstaatus</b>			
Negatiivne	195	0,7	0,45...1,1
Positiivne	344	0,62	0,4...0,97
<b>Tuumori suurus</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43...1,1
>2 cm	254	0,68	0,45...1,04
<b>Histoloogiline diferentseerumisaste</b>			
1. aste (sh need, keda ei hinnatud)	64	0,79	0,24...2,6
2. aste	216	0,77	0,46...1,3
3. aste	259	0,59	0,39...0,9
<b>Seisund menopausi alusel</b>			
Pre-menopausis	285	0,64	0,40...1
Post-menopausis	254	0,72	0,47...1,12

\*riskide suhe (TAC/FAC) väärtusega alla 1 näitab, et TAC-raviga seotud haigusvaba elulemus on pikem kui FAC-ravi korral.

Teostati täiendav alagruppide analüüs haigusvaba elulemuse kohta patsientidel, kes vastavad 2009. a. St. Gallen'i keemiaravi kriteeriumitele – (ITT populatsioon), mille tulemused on esitatud alljärgnevalt

Alagrupid	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riskide suhe (TAC/FAC) (95% CI)	p-väärtus
Vastab keemiaravi suhtelisele näidustusele <sup>a</sup>				
Ei	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434...1,459)	0,4593
Jah	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42...0,877)	0,0072

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteroniretseptor

<sup>a</sup> ER/PR-negatiivne või 3. aste või tuumori suurus >5 cm

Riskide suhet hinnati Cox'i proportsionaalse riski mudeliga, kasutades faktorina ravirühma.

#### Dotsetakseeli monoterapia

Dotsetakseeliga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel on lõpetatud kaks randomiseeritud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antraktsükliinraviga metastaatilise rinnanäärme kartsinoomiga patsienti.

Patsientidel, kelle ravi alküüliva ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel). Üldist elulemust (dotsetakseel 15 kuud versus doksorubitsiin 14 kuud, p = 0,38) või ravitoime kestvust (dotsetakseel 27 nädalat versus doksorubitsiin 23 nädalat, p = 0,54) mõjutamata andis dotsetakseel suurema ravile allumise protsendi (52% versus 37%, p = 0,01) ning

aeg ravitoime saabumiseni oli lühem (12 nädalat versus 23 nädalat,  $p = 0,007$ ). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedeliku retentsiooni tõttu samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardialse toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud kongestiivset südamepuudulikkust).

Antratsükliinraviga ebaõnnestunud patsientidel võrreldi dotsetakseeli mitomütsiin C ja vinblastiini ( $12 \text{ mg/m}^2$  iga 6 nädala järel  $6 \text{ mg/m}^2$  iga 3 nädala järel) kombinatsioonraviga. Dotsetakseelil oli suurem ravile allumise protsent (33% versus 12%,  $p < 0,0001$ ), pikem ravile allumise kestus (19 nädalat versus 11 nädalat,  $p = 0,0004$ ) ja pikem üldine elulemus (11 kuud versus 9 kuud,  $p = 0,01$ ).

Nende kahe III faasi uuringute dotsetakseeli ohutusnäitajad olid kooskõlas II faasi uuringute ohutusnäitajatega (vt lõik 4.8).

Avatud mitmekeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelarenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiana dotsetakseeli annuses  $100 \text{ mg/m}^2$  1-tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses  $175 \text{ mg/m}^2$  3-tunnise infusioonina. Mõlemas raviskeemis manustati ravimit iga 3 nädala järel.

Mõjutamata esmast tulemusnäitajat, üldist ravivastust (32% vs 25%,  $p = 0,10$ ), pikendas dotsetakseel progresseerumiseni kulunud aja mediaanväärtust (24,6 nädalat vs 15,6 nädalat,  $p < 0,01$ ) ja elulemuse mediaanväärtust (15,3 kuud vs 12,7 kuud,  $p = 0,03$ ).

Dotsetakseeli monoterapia rühmas esines rohkem 3./4. raskusastme kõrvaltoimeid (55,4%) kui paklitakseeli rühmas (23,0%).

#### *Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubitsiiniga*

Doksorubitsiini ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) ja dotsetakseeli ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) kombinatsioon (AT raviharu) versus doksorubitsiini ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) ja tsüklofosfamiidi ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) kombinatsiooniga (AC raviharu) on läbi viidud üks suur randomiseeritud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt ravimata metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati ühel päeval iga kolme nädala järel.

- Progressioonivaba elulemus (TTP) oli oluliselt pikem AT harus võrreldes AC haruga,  $p = 0,0138$ . TTP oli AT harus keskmiselt 37,3 nädalat (95% CI: 33,4...42,1) ja AC harus 31,9 nädalat (95% CI: 27,4...36,0).
- Ravile allumise koguprotsent (ORR) oli oluliselt kõrgem AT harus võrreldes AC haruga,  $p = 0,009$ . ORR oli AT harus 59,3% (95% CI: 52,8...65,9) ja AC harus 46,5% (95% CI: 39,8...53,2).

Selles uuringus esines AT harus võrreldes AC omaga enam raskekujulist neutropeeniat (90% vs 68,6%), febriilset neutropeeniat (33,3% vs 10%), infektsioone (8% vs 2,4%), diarröad (7,5% vs 1,4%), asteeniat (8,5% vs 2,4%) ja valu (2,8% vs 0%). Samas esines AC harus, võrreldes AT omaga, enam raskekujulist aneemiat (15,8% vs 8,5%) ja lisaks raskekujulist kardiotoksilisust: südame paispuudulikkust (3,8% vs 2,8%), absoluutset LVEF langust  $\geq 20\%$  (13,1% vs 6,1%), absoluutset LVEF langust  $\geq 30\%$  (6,2% vs 1,1%). Toksilist surma esines AT harus (südame paispuudulikkus) ühel korral ning AC harus neljal korral (1 septiline šokk ja 3 südame paispuudulikkust).

Mõlemas harus mõõdeti elukvaliteeti EORTC küsimustikuga ja see oli võrreldav ning stabiilne kogu ravi- ja jälgimisperioodi jooksul.

### Dotsetakseel kombinatsioonis trastuzumabiga

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi uuriti varem keemiaravi mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravihaara, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m<sup>2</sup>) monoteerapiana või kombinatsioonis trastuzumabiga. Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi osutus efektiivseks sõltumata eelnevalt teostatud adjuvantravist antratsükliinidega. Käesolevas uuringus määrati HER2 positiivsust peamiselt immuunhistokeemilisel meetodil (IHK). Väikse arvu patsientide puhul kasutati fluorestsents *in situ* hübriidisatsioonmeetodit (FISH). 87% uuringus osalenud patsientidest oli HER2 positiivsuse analüüsi tulemus IHK 3+, 95% patsientidest oli IHK 3+ ja/või FISH positiivne. Efektiivsusnäitajate kokkuvõtte on esitatud alljärgnevas tabelis:

Parameeter	Dotsetakseel koos trastuzumabiga <sup>1</sup> n = 92	Dotsetakseel <sup>1</sup> n = 94
Ravivastus (95% CI)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2...15,0)	5,1 (4,4...6,2)
TTP mediaan (kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6...12,9)	5,7 (5,0...6,5)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8 ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6...28,9)

TTP = aeg progresseerumiseni (*time to progression*); “ne” tähendab hindamise võimatust või et hindamine seisab veel ees.

<sup>1</sup>Kaasatud kõik patsiendid ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*)

<sup>2</sup>Hinnanguline keskmine elulemus (*Estimated median survival*)

### Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline ravi oli ebaõnnestunud. Uuringusse randomiseeritud 255 patsienti said ravi dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup> ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1 nädalane paus). 256 patsienti said dotsetakseeli (100 mg/m<sup>2</sup> ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoteerapiana. Elulemus oli parem dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus ( $p = 0,0126$ ). Keskmine elulemus oli 442 päeva dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus versus 352 päeva dotsetakseeli harus. Üldine vastus ravile (ORR) kogu randomiseeritud patsientide populatsioonis (uuringuarstide hinnangul) oli 41,6% (dotsetakseel ja kapetsitabiin) versus 29,7% (dotsetakseel üksi),  $p = 0,0058$ . Aeg progresseerumiseni oli pikem dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombinatsiooniga raviharus ( $p < 0,0001$ ). Keskmine aeg progresseerumiseni (TTP) oli 186 päeva (dotsetakseel ja kapetsitabiin) versus 128 päeva (dotsetakseel üksi).

### Mitteväikerakk-kopsuvähk

#### *Eelnevalt keemiaraviga ravitud patsiendid, kas radioterapiaga kombineeritult või ilma*

Eelnevalt ravitud patsientidel olid III faasi kliinilises uuringus progressiooniaeg (12,3 nädalat vs 7 nädalat) ja kogu elulemuse aeg märgatavalt pikemad 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli grupis võrreldes prima toetava raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini

( $p < 0,01$ ), analgeetikume ( $p < 0,01$ ), teiste haigustega seotud medikamente ( $p = 0,06$ ) kasutavaid ja radioterapiaga ravitavaid ( $p < 0,01$ ) patsiente võrreldes BSC grupiga.

Ravile allumise koguprotsent hinnatavate patsientide seas oli 6,8%, ravile allumise kestvuse mediaanaeg oli 26,1 nädalat.

#### *Dotsetakseel ja platiinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks keemiaravi. Patsiendid randomiseeriti kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseeli 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbini (V) 25 mg/m<sup>2</sup> 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval, tsükli korral iga 4 nädala järel (VCis).

Uuringu kahe raviharu elulemuse, keskmise progressiooniaja ja ravivastuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiline analüüs
Üldine elulemus: (esmane tulemusnäitaja)			
Elulemuse mediaan (kuudes)	11,3	10,1	Riski suhe: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1 aasta elulemus (%)	46	41	Ravi erinevus: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2 aasta elulemus (%)	21	14	Ravi erinevus: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Progressseerumiseni kulunud aja mediaan (nädalates)	22,0	23,0	Riski suhe: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Üldine ravivastus (%)	31,6	24,5	Ravi erinevus: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

\*: Hinnatavate patsientide populatsiooni on parandatud korduvate võrdluste jaoks ning kohandatud stratifikatsioonifaktorite jaoks (haiguse staadium, ravi piirkond).

Teised tulemusnäitajad olid valu intensiivsuse muutus, üldine elukvaliteedi hinnang EuroQoL-5D skaalal ja kopsuvähi sümptomite skaalal (*Lung Cancer Symptom Scale*) ning Karnofsky staatuse muutused. Need tulemusnäitajad toetasid esmaseid tulemusnäitajaid.

Uuringus ei suudetud tõestada dotsetakseeli ja karboplatiini kombinatsiooni efektiivsuse samasust ega vähemust võrreldes VCis standardraviga.

#### Eesnäärmevähk

##### Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidel on hinnatud randomiseeritud mitmekesuselises III faasi uuringus (TAX327). Kokku 1006 patsienti KPS  $\geq 60$  randomiseeriti järgmistesse ravigruppidesse:

- dotsetakseel 75 mg/m<sup>2</sup> kord 3 nädala järel, 10 tsükli,
- dotsetakseel 30 mg/m<sup>2</sup> manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6 nädalase tsükli jooksul, 5 tsükli,
- Mitoksantroon 12 mg/m<sup>2</sup> kord 3 nädala järel, 10 tsükli.

Kõiki 3 raviskeemi manustati pidevalt kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda päevas.

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga kolme nädala järel, oli märgatavalt pikem elulemus, võrreldes nendega, keda raviti mitoksantrooniga. Dotsetakseeli kasutamisel üks kord nädalas ei olnud elulemuse pikenedamine statistiliselt oluline, võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ja kontrollgrupis on kokku võetud järgnevas tabelis:

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	335	334	337
Keskmine elulemus (kuud)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0...21,2)	(15,7...19,0)	(14,4...18,6)
Riskide suhe	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619...0,936)	(0,747...1,113)	--
p-väärtus <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--
Patsientide arv	291	282	300
PSA** ravivastus (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5...51,3)	(41,9...53,9)	(26,4...37,3)
p-väärtus*	0,0005	< 0,0001	--
Patsientide arv	153	154	157
Valu ravivastus (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1...42,7)	(24,0...39,1)	(15,5...28,9)
p-väärtus*	0,0107	0,0798	--
Patsientide arv	141	134	137
Tuumori ravivastus (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2...18,6)	(4,2...14,2)	(3,0...12,1)
p-väärtus*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

\*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

Toetudes faktile, et dotsetakseeli manustamisel üks kord nädalas on veidi paremad ohutusnäitajad, kui dotsetakseeli manustamisel iga 3 nädala järel, on võimalik, et mõned patsiendid saavad kasu dotsetakseeli manustamisest üks kord nädalas.

*Global Quality of Life* näitajate osas puudusid statistilised erinevused ravigruppide vahel.

### Metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk

#### STAMPEDE uuring

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust, manustatuna koos standardraviga (androgeen-deprivatsioonravi) kõrge riskiga, paikset levinud või metastaseerunud hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidele, hinnati juhuslikustatud mitmekeskuselises mitme ravihaaraga mitmestaadiumilises uuringus ennenagematu II/III faasi uuringuplaani alusel (STAMPEDE – MRC PR08). Kokku

1776 meespatsienti jagati huvipakkuvatesse ravihaaradesse:

- standardravi + dotsetakseel 75 mg/m<sup>2</sup> manustatuna iga 3 nädala järel, kokku 6 ravitsükli,
- ainult standardravi.

Dotsetakseeliga koos manustati prednisooni või prednisolooni 5 mg kaks korda ööpäevas pidevalt.

1776 juhuslikustatud patsiendist oli 1086 (61%) metastaatilise haigusega, 362 juhuslikustati saama standardravi koos dotsetakseeliga, 724 said ainult standardravi.

Nende metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide hulgas oli üldise elulemuse mediaan dotsetakseeli rühmas oluliselt pikem kui ainult standardravi rühmas. Üldise elulemuse mediaan oli dotsetakseeli lisamisel standardravile 19 kuud pikem (HR = 0,76; 95% CI = 0,62...0,92; p = 0,005).

Võrdlevad efektiivsustulemused metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel dotsetakseeli ja kontrollravi rühmades on kokku võetud järgnevas tabelis.

Dotsetakseeli efektiivsus kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos standardraviga metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidel (STAMPEDE)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + standardravi	Ainult standardravi
Metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide arv	362	724
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	62	43
95% CI	51...73	40...48
Riskitiheduste kohandatud suhe		0,76
95% CI		(0,62...0,92)
p-väärtus <sup>a</sup>		0,005
Ravivastusega elulemuskestuse <sup>b</sup> mediaan (kuud)	20,4	12
95% CI	16,8...25,2	9,6...12
Riskitiheduste kohandatud suhe		0,66
95% CI		(0,57...0,76)
p-väärtus <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> p-väärtus on arvatud tõenäosussuhte testis, kohandatud kõikide kihitustegurite suhtes (v.a keskus ja plaanitud hormoonravi) ning kihitatud uuringuperioodi suhtes.

<sup>b</sup> ravivastusega elulemuskestus on aeg alates juhulikustamisest kuni vähemalt ühe tõendatud leiuni järgnevalt loetletuist: biokeemiline progresseerumine (määratletud kui PSA tõus 50% üle 24 nädala madalaima väärtuse ning üle 4 ng/ml, kinnitatuna kordusuuringu või raviga), progresseerumine paikset, lümfisõlmedes või kaugmetastaasides; skeletiga seotud juht või surm eesnäärmevähi tõttu.

#### CHAARTED uuring

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust, manustatuna androgeen-deprivatsioonravi alguses metastaseerunud hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidele hinnati juhulikustatud III faasi mitmekeskuselises uuringus (CHAARTED). Kokku 790 meespatsienti jagati 2 ravirühma:

- androgeen-deprivatsioonravi + dotsetakseel 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna androgeen-deprivatsioonravi alguses iga 3 nädala järel, kokku 6 ravitsükli, ainult androgeen-deprivatsioonravi.

Üldise elulemuse mediaan oli oluliselt pikem dotsetakseeli ravirühmas kui ainult androgeen-deprivatsioonravi rühmas, olles 13,6 kuud pikem dotsetakseeli lisamisel androgeen-deprivatsioonravile (riskitiheduste suhe, HR = 0,61; 95% usaldusvahemik (CI) = 0,47...0,80; p=0,0003).

Võrdlevad efektiivsustulemused dotsetakseeli ja kontrollravi rühmades on kokku võetud järgnevas tabelis.

Dotsetakseeli ja androgeen-deprivatsioonravi metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi korral (CHAARTED)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi	Ainult androgeen-deprivatsioonravi
Patsientide arv	397	393
Üldise elulemuse mediaan (kuud)		
Kõik patsiendid	57,6	44,0
95% CI	49,1...72,8	34,4...49,1
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,61	--
95% CI	(0,47...0,80)	--

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi	Ainult androgeen-deprivatsioonravi
p-väärtus <sup>a</sup>	0,0003	--
Progressioonivaba elulemuskustuse mediaan (kuud)	19,8	11,6
95% CI	16,7...22,8	10,8...14,3
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,60	--
95% CI	0,51...0,72	--
p-väärtus <sup>a</sup>	P<0,0001	--
PSA ravivastus** 6 kuu pärast – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-väärtus <sup>a*</sup>	<0,0001	--
PSA ravivastus** 12 kuu pärast – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-väärtus <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Aeg kastratsioonresistentse eesnäärmevähini <sup>b</sup>		
Mediaan (kuud)	20,2	11,7
95% CI	(17,2...23,6)	(10,8...14,7)
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,61	--
p-väärtus <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Aeg kliinilise progressioonini <sup>c</sup>		
Mediaan (kuud)	33,0	19,8
95% CI	(27,3...41,2)	(17,9...22,8)
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,61	--
95% CI	(0,50...0,75)	--
p-väärtus <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> juhuni kulunud aja muutujad; kihitatud logaritmiline astaktest; ravivastuse määra muutujad: Fisheri täpsustest

\*p-väärtus kirjeldaval eesmärgil

\*\*\* PSA ravivastus – prostata-spetsiifilise antigeeni ravivastus: PSA sisaldus <0,2 ng/ml kahe järjestikuse mõõtetulemusena vähemalt 4-nädalase vahega.

<sup>b</sup> aeg kastratsioonresistentse eesnäärmevähini = aeg juhuslikustamisest kuni PSA-progressioonini või kliinilise progressioonini (st sümptomaatiliste luumetastaaside lisandumine, progressioon soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (RECIST) alusel või seisundi halvenemine kasvaja tõttu uurija hinnangul), ükskõik mis esimesena ilmnes.

<sup>c</sup> aeg kliinilise progressioonini = aeg juhuslikustamisest kuni kliinilise progressioonini (st luumetastaaside sümptomite lisandumine, progressioon soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (RECIST) alusel või seisundi halvenemine kasvaja tõttu uurija hinnangul).

### Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaallidese adenokartsinoomi ravivastustel, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks, hinnati mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. 445 patsienti, kelle KPS > 70, said raviks kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval, kombinatsioonis tsisplatiiniga (C) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval ja 5-fluorouratsiiliga (F) 750 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval ja 5-fluorouratsiili 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva. Ravitsükli kestus TCF ravihaaras oli 3 nädalat ja CF ravihaaras 4 nädalat. Manustatud ravitsükli arvu mediaan patsiendi kohta oli TCF ravihaaras 6 (vahemik 1...16) ja CF ravihaaras 4 (vahemik 1...12). Aeg progressioonini (TTP, *time to progression*) oli esmane tulemusnäitaja. Progressiooni risk vähenes 32,1% seoses oluliselt (p = 0,0004) pikema TTP-ga TCF ravihaaras. Üldine elulemus oli oluliselt (p = 0,0201) pikem TCF ravihaaras, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on alljärgnevas tabelis:



## Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

Tulemusnäitaja	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediaan (kuud)	5,6	3,7
95% CI	(4,86...5,91)	(3,45...4,47)
Riskide suhe	1,473	
95% CI	(1,189...1,825)	
*p-väärtus	0,0004	
Elulemuse mediaan (kuud)	9,2	8,6
95% CI	(8,38...10,58)	(7,16...9,46)
2 aasta prognoos (%)	18,4	8,8
Riskide suhe	1,293	
95% CI	(1,041...1,606)	
*p-väärtus	0,0201	
Üldine ravivastus (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-väärtus	0,0106	
Progresseeruv haigus kui parim üldine ravivastus (%)	16,7	25,9

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

Alagruppide analüüsis vanuse, soo ja rassi põhjal püsis TCF paremus CF ees.

Elulemuse jätkuanalüüs pärast keskmiselt 41,6-kuulist jälgimist ei näidanud enam statistiliselt olulist erinevust, ehkki TCF paremus püsis ning ning näitas selgesti, et TCF oli parem kui CF ajavahemikus 18...30 kuud.

Üldiselt näitasid elukvaliteet (QoL) ja saadud kliiniline kasu püsivalt TCF ravihaara paremust. TCF ravihaara patsientidel kulus kauem aega üldise tervisliku seisundi määratletava 5% halvenemiseni võrra QLQ-C30 küsimustiku põhjal ( $p = 0,0121$ ) ja Karnofski üldseisundi indeksi määratletava halvenemiseni ( $p = 0,0088$ ), võrrelduna CF ravihaara patsientidega.

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induksioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX323). Sellesse uuringusse randomiseeriti 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguanuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda päevas, fraktsioonidevahelise intervalliga maksimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline reseksioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravihaara patsiendid said antibiootiliseks

profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravihaaras, võrreldes PF haaraga;  $p = 0,0042$  (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaani olles 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%,  $p = 0,0128$ . Efektiivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus inoperaabelse lokaalselt levinud SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

<b>Tulemusnäitaja</b>	<b>Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
Progressioonivaba elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	11,4 (10,1...14,0)	8,3 (7,4...9,1)
Kohandatud riskide suhe (95% CI)	0,70 (0,55...0,89)	
*p-väärtus	0,0042	
Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	18,6 (15,7...24,0)	14,5 (11,6...18,7)
Riskide suhe (95% CI)	0,72 (0,56...0,93)	
**p-väärtus	0,0128	
Parim üldine ravivastus keemiaravile (%) (95% CI)	67,8 (60,4...74,6)	53,6 (46,0...61,0)
***p-väärtus	0,006	
Parim üldine ravivastus uuringuravile [keemiaravi ± kiiritusravi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1...78,8)	58,6 (51,0...65,8)
***p-väärtus	0,006	
Keemiaravi ± radioterapiaga saavutatud ravivastuse kestuse mediaan kuudes (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4...24,6)	n = 106 11,7 (10,2...17,4)
Riskide suhe (95% CI)	0,72 (0,52...0,99)	
**p-väärtus	0,0457	

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + 5-FU paremust

\*Cox'i mudel (kohandatud kasvaja esmaskoldele, T ja N kliinilistele staadiumitele ja PSWHO-le)

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*\*Chi-ruut test

*Elukvaliteedi näitajad*

TPF haara patsiendid kogesid märksa väiksemat üldise terviseskoori halvenemist, võrreldes PF haara patsientidega ( $p = 0,01$ , kasutades EORTC QLQ-C30 skaalat).

*Kliinilise kasu näitajad*

Kõne arusaadavuse, avalikus kohas söömise ja toiduvaliku normaalsuse mõõtmiseks loodud sooritusvõime skaala pea ja kaelapiirkonna alamskaala (PSS-HN) tulemus oli märgatavalt TPF kasuks, võrreldes PF-ga.

WHO sooritusseisundi esimese halvenemiseni kulunud aja mediaan oli oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF-ga. Valu intensiivsuse skoor paranes ravi ajal mõlemas grupis, viidates adekvaatsele valu ravile.

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravi hinnati III faasi mitmekesuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 324). Sellesse uuringusse randomiseeriti 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente kellel kirurgilise ravi võimalikkus on väike ja patsiente kelle puhul eesmärgiks organsäästlikkus. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning organsäästlikkuse õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli haara patsiendid said  $75 \text{ mg/m}^2$  dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioterapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  päevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) KRT-d. Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioon keemiaravi viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravihaara patsiendid 7 nädalat KRT-d. Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal 1-tunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades üks kord päevas fraksioneerimist (2 Gy päevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguanusega 70...72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist resektsiooni võis teha igal ajal pärast KRT-d. Kõik dotsetakseeli sisaldava haara patsiendid said profülaktiliselt antibiootikume. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logrank test,  $p = 0,0058$ ) dotsetakseeli sisaldavas ravihaaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 70,6 versus 30,1 kuud), suremuse riski langusega 30% võrreldes PF (riskide suhe (HR) = 0,70, usaldusvahemik (CI) = 0,54...0,90) üldise keskmise 41,9 kuulise jälgimisperioodiga. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas 29% võrra progressiooni või surma riski vähenemist ja keskmise PFS-i paranemist 22 kuu võrra (35,5 kuud TPF ja 13,1 kuud PF korral). See oli samuti statistiliselt oluline, HR 0,71; 95% CI 0,56...0,90; logrank test  $p = 0,004$ . Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus lokaalselt levinud SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

<b>Tulemusnäitaja</b>	<b>Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 255</b>	<b>Cis + 5-FU n = 246</b>
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	70,6	30,1
(95% CI)	(49,0...NA)	(20,9...51,5)
Riskide suhe:	0,70	
(95% CI)	(0,54...0,90)	
*p-väärtus	0,0058	
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	35,5	13,1
(95% CI)	(19,3...NA)	(10,6...20,2)
Riskide suhe:	0,71	
(95% CI)	(0,56...0,90)	
**p-väärtus	0,004	
Parim üldine ravivastus (CR +PR) keemiaravile (%)	71,8	64,2
(95% CI)	(65,8...77,2)	(57,9...70,2)
***p-väärtus	0,070	
Parim üldine ravivastus (CR + PR) uuringuravile [keemiaravi +/- kemoradioterapia] (%)	76,5	71,5
(95% CI)	(70,8...81,5)	(65,5...77,1)
***p-väärtus	0,209	

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + fluorouratsiili paremust

\* kohandamata logaritmiline astaktest

\*\* kohandamata logaritmiline astaktest, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

\*\*\*Chi-ruut test, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

NA – ei ole kohaldatav

Lapsed ja noorukid

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Docetaxel'ga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärmevähi, maovähi ning pea- ja kaelapiirkonna vähi näidustusel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüngeaalne kartsinoom (informatsiooni laste kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel 20...115 mg/m<sup>2</sup> ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas kolmeosalise farmakokineetilise mudeliga  $\alpha$ ,  $\beta$ , ja  $\gamma$  faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

### Jaotumine

100 mg/m<sup>2</sup> annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma tippkontsentratsioon 3,7 µg/ml, vastav AUC oli 4,6 h.µg/ml. Kogu keha kliirensi keskmine väärtus ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala keskmine väärtus olid vastavalt 21 l/t/m<sup>2</sup> ja 113 l. Kogu keha kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli umbes 50%. Dotsetakseel on plasmavalkudega seotud enam kui 95% ulatuses.

### Eritumine

Kolmel vähipatsiendil on läbi viidud uuring <sup>14</sup>C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt. Uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest aineksest. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja kolme vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit muutumatul kujul.

### Eriühmad

#### *Vanus ja sugu*

Rahvastiku farmakokineetiline analüüs dotsetakseeliga on läbi viidud 577 patsiendil. Mudeli alusel hinnatud farmakokineetilised parameetrid olid väga lähedased neile, mis leiti I faasi uuringutes. Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi ei mõjutanud patsiendi vanus ega sugu.

#### *Maksakahjustus*

Väikesel arvul patsientidel (n = 23), kelle kliiniliste keemiliste analüüside tulemused viitasid kergele kuni mõõdukale maksafunktsiooni kahjustusele (ALAT, ASAT aktiivsus  $\geq 1,5$  korda kõrgem kui ULN ja alkaalse fosfataasi aktiivsus  $\geq 2,5$  korda kõrgem kui ULN), vähenes kogukliirens keskmiselt 27% (vt lõik 4.2).

#### *Vedelikupeetus*

Dotsetakseeli kliirens ei muutunud patsientidel, kellel esines kerge kuni mõõdukas vedeliku peetus, raske vedeliku peetusega patsientide kohta andmed puuduvad.

### Kombinatsioonravi

#### *Doksorubitsiin*

Kombinatsioonravi korral ei mõjutanud dotsetakseel doksorubitsiini kliirensit ega doksorubitsinooli (doksorubitsiini metaboliit) plasmataset. Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi farmakokineetikat nende koosmanustamine ei mõjutanud.

#### *Kapetsitabiin*

I faasi uuringus hinnati kapetsitabiini mõju dotsetakseeli farmakokineetikale ja *vice versa* leiti, et kapetsitabiin ei avaldanud mõju dotsetakseeli farmakokineetikale ( $C_{\max}$  ja AUC), samuti ei mõjutanud dotsetakseel kapetsitabiini metaboliidi 5'-DFUR farmakokineetikale.

### *Tsisplatiin*

Dotsetakseeli kliirens tsisplatiiniga kombinatsioonravis oli sarnane monoterapia omale. Tsisplatiini farmakokineetiline profiil, kui ravimit manustada vahetult pärast dotsetakseeli infusiooni, on sarnane tema monoterapia korral esinevale.

### *Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil*

12 soliidtuumoriga patsiendi kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei mõjutanud ühegi individuaalse ravimi farmakokineetikat.

### *Prednisoon ja deksametasoon*

Prednisooni toimet dotsetakseeli farmakokineetikale uuriti 42 patsiendil, manustades premedikatsioonina deksametasooni standardannuseid.

### *Prednisoon*

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

On näidatud, et dotsetakseel on mutageense toimega *in vitro* mikronukleuse ja kromosoomide aberratsiooni testis CHO–K1 rakkudes ja *in vivo* mikronukleuse testis hiirel. Siiski ei kutsunud ravim mutageensust esile Ames'i testis ega CHO/HGPRT geenimutatsiooni analüüsis. Need tulemused on kooskõlas dotsetakseeli farmakoloogilise toimega.

Kahjulik toime testistele, mida täheldati näriliste toksilisuse uuringutes, viitab sellele, et dotsetakseel võib kahjustada fertiilsust meestel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüsorbaat 80.  
Veevaba etanool  
Veevaba sidrunhape

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

2 aastat.

### Pärast viaali avamist

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### Infusioonikotti lisatuna

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning ravimpreparaat tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas i.v. infusiooniks kuluv üks tund). Infusioonilahust ei tohi hoida infusioonisüsteemis rohkem kui 6 tundi temperatuuril 25°C.

Lisaks on nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud mitte-PVC kotis 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal *fluorotec plus* (etüleentetrafluoroetüleen polümeer) kummikorgiga ja alumiiniumümbrisega ning oranži eemaldatava kattega, sisaldab 1 ml kontsentraati.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal *fluorotec plus* (etüleentetrafluoroetüleen polümeer) kummikorgiga ja alumiiniumümbrisega ning punase eemaldatava kattega, sisaldab 4 ml kontsentraati.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal *fluorotec plus* (etüleen-tetrafluoroetüleen polümeer) kummikorgiga ja alumiiniumümbrisega ning punase eemaldatava kattega, sisaldab 8 ml kontsentraati.

Üks viaal karbis.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Dotsetakseel on kasvjavastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega peab olema ettevaatlik selle käsitlemisel ja Docetaxel Accord'i lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Accord'i kontsentraat või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui Docetaxel Accord'i kontsentraat või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

#### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimeid, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga, mis koosneb ainult 1 kontsentraati sisaldavast viaalist.**

**Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat EI vaja eelnevalt lahustiga lahjendamist ja on juba valmis infusioonilahusele lisamiseks).**

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb kohe ära kasutada.

Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb lasta vajalikul kogusel Docetaxel Accord'i karpidel seista toatemperatuuril kuni 25°C 5 minutit. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte Docetaxel Accord'i infusioonilahuse kontsentraadi viaali. Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus Docetaxel Accord'i infusioonilahuse kontsentraati kalibreeritud süstlasse, mis sobib 21G nõelaga.

**Docetaxel Accord 20 mg/1 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

Vajalik kogus Docetaxel Accord'i infusioonilahuse kontsentraati tuleb süstida ühe süstena (ühekorrana) 250 ml infusioonikotti, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust.

Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

Segada infusioonikotti seda käsitsi raputades.

Infusioonikotis olev lahus tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas patsiendile infusiooniks kuluv üks tund.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb Docetaxel Accord'i infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning sadet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/769/001  
EU/1/12/769/002  
EU/1/12/769/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. mai 2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. veebruar 2017



## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Ltd.  
Ground Floor  
Sage House  
319 Pinner road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Ühendkuningriik

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Docetaxel Accord 20 mg/ 1ml infusioonilahuse kontsentraat  
dotsetakseel

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

**3. ABIAINED**

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool (täiendav info vt infolehest) ja veevaba sidrunhape.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

**TÄHELEPANU:** infusioonilahusesse lisamiseks valmis.

Intravenoosne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Viaal ühekordseks kasutamiseks

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

TSÜTOTOKSILINE

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/769/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml steriilne kontsentraat  
dotsetakseel  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

TSÜTOTOKSILINE



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat  
dotsetakseel

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Üks viaal 4 ml kontsentraadiga sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

**3. ABIAINED**

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool (täiendav info vt infolehest) ja veevaba sidrunhape.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

**TÄHELEPANU:** infusioonilahusesse lisamiseks valmis.

Intravenoosne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Viaal ühekordseks kasutamiseks

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

TSÜTOTOKSILINE

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/769/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml steriilne kontsentraat  
dotsetakseel  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

TSÜTOTOKSILINE

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat  
dotsetakseel

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Üks viaal 8 ml kontsentraadiga sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

**3. ABIAINED**

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool (täiendav info vt infolehest) ja veevaba sidrunhape.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

**TÄHELEPANU:** infusioonilahusesse lisamiseks valmis.

Intravenoosne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Viaal ühekordseks kasutamiseks

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

TSÜTOTOKSILINE

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/769/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml steriilne kontsentraat  
dotsetakseel  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

TSÜTOTOKSILINE

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### **Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel**

---

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Docetaxel Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Accord'i kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Docetaxel Accord ja milleks seda kasutatakse**

Selle ravimi nimi on Docetaxel Accord. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Accord'i rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib dotsetakseeli manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib dotsetakseeli manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamidiga.
- Kopsuvähi raviks võib dotsetakseeli manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse dotsetakseeli kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

#### **2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Accord'i kasutamist**

##### **Docetaxel Accord'i ei tohi kasutada**

- kui te olete dotsetakseeli või Docetaxel Accord'i mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal;



- kui teil on raske maksahaigus.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Iga kord enne ravi algust Docetaxel Accord'iga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on Docetaxel Accord'i manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil on kõhuvalu või valulikkus, kõhulahtisus, verejooks pärakust, veri väljaheites või palavik. Need sümptomid võivad olla seedetrakti tõsise kahjustuse esmased nähud, mis võivad lõppeda surmaga. Teie arst peab neid kohe ravima.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on eelneva ravi ajal paklitakseeliga olnud allergiline reaktsioon.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on probleeme südamega.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne Docetaxel Accord'i manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast Docetaxel Accord'i manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärtede tursetes või kaalutõususes), mis võivad ilmned peale Docetaxel Accord'i infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

Seoses Docetaxel Accord'iga on teatatud sellistest rasketest nahaprobleemidest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos.

- Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi sümptomiteks võivad olla villid, ketendus või veritsus naha mis tahes osas (kaasa arvatud huuled, silmad, suu, nina, suguelundid, käed või jalad) koos lööbega või ilma. Teil võivad samal ajal olla ka gripilaadsed sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad või lihasvalud.
- Ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi sümptomiteks võivad olla punetav, ketendav laialtlevinud lööve koos muhkudega tursunud naha all (kaasa arvatud nahavoldid, kehatüvi ja ülajäsemed) ning villidega, millega kaasneb palavik.

Kui teil tekivad rasked nahareaktsioonid või mõni ülalloetletud reaktsioonidest, pöörduge kohe oma arsti või tervishoiutöötaja poole.

Enne ravi alustamist Docetaxel Accord'iga öelge oma arstile, haiglaapteekrile või meditsiiniõele, kui teil on probleeme neerudega või teie vere kusihappesisaldus on kõrge.

Docetaxel Accord sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile kui teil on sõltuvus alkoholist või maksakahjustus. Vaata ka lõik „Docetaxel Accord sisaldab etanooli (alkohol)“.

## **Muud ravimid ja Docetaxel Accord**

Teatage oma arstile või haiglaapteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, kuna Docetaxel Accord või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks. Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Accord'i EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest dotsetakseel võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest koheselt oma arsti informeerida.

Ravi ajal dotsetakseeliga ei tohi te last rinnaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi dotsetakseeliga, ei soovitata teil eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu ning on soovitatav küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust, sest dotsetakseel võib kahjustada meeste viljastamisvõimet.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Te võite kogeda ravimi kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed). Ärge juhtige autot ega käsitsege mis tahes tööriistu või masinaid enne oma arsti, meditsiiniõe või haiglaapteekri nõu pidamist, kui see juhtub.

### **Docetaxel Accord sisaldab etanooli (alkohol).**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 50 mahu% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 395 mg veevaba etanooli viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 50 mahu% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 1,58 g veevaba etanooli viaalis, mis vastab 40 ml õllele või 17 ml veinile.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsioon sisaldab 50 mahu% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 3,16 g veevaba etanooli viaalis, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

Sellelega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Alkoholi kogus selles ravimis võib kahjustada kesknärvisüsteemi (osa närvisüsteemist, mis hõlmab aju ja seljaaju).

## **3. Kuidas Docetaxel Accord'i kasutada**

Docetaxel Accord'i manustab teile tervishoiutöötaja.

### **Soovitatav annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

### **Manustamisviis ja -tee**

Docetaxel Accord'i manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

### **Manustamissagedus**

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüsides tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist Docetaxel Accord'ile. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke arstile kõik oma vereanalüüsides tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või haiglaapteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses dotsetakseeli ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

Dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal võivad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Kui teil on olnud allergiline reaktsioon paklitakseeli suhtes, võib teil tekkida ka dotsetakseeli suhtes allergiline reaktsioon, mis võib olla raskem.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Öelge neile kohe, kui täheldate endal mõnda ülaloetletud toimet.

Dotsetakseeli infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu vähenemine
- palavik; kui see tekib, teatage kohe oma arstile

- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine: enamikul juhtudel peaks normaalne juuksekasv taastuma. Mõnedel juhtudel (esinemissagedus teadmata) on teatatud alalisest juuste väljalangemisest
- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu suurenemine või vähenemine
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

**Sage** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratsioon
- pearinglus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse)
- veresuhkru tõus (suhkurtõbi)
- kaaliumi, kaltsiumi ja/või fosfaadisisalduse langus veres.

**Aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- verehüübed
- äge müeloidne leukeemia ja müelodüsplastiline sündroom (verevähi liigid) võivad tekkida patsientidel, keda ravitakse dotsetakseeliga kombinatsioonis teatavate teiste vähivastaste ravimitega.

**Harv** (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- põletik käärsooles, peensooles, mis võib lõppeda surmaga (sagedus teadmata); soole mulgustumine (perforatsioon).

**Esinemissagedus teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega),
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina turses silmas (tsüstiline maakula ödeem),
- naatriumi ja/või magneesiumi sisalduse vähenemine teie veres (elektrolüütide tasakaaluhäired),
- ventrikulaarne arütmia või ventrikulaarne tahhükardia (avaldub ebaregulaarse ja/või kiire südamerütmiga, raske hingelduse, pööratustunde ja/või minestamisena); mõned neist sümptomitest võivad olla tõsised; kui need tekivad, peate kohe teavitama oma arsti,
- süstekoha reaktsioonid eelmise reaktsiooni kohas,
- mitte-Hodgkini lümfoom (immuunsüsteemi kahjustav vähk) ja teised pahaloomulised kasvaja võivad tekkida patsientidel, keda ravitakse dotsetakseeliga kombinatsioonis teatavate teiste vähivastaste ravimitega,
- Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (villid, ketendus või veritsus koos lööbega või ilma naha mis tahes osas, kaasa arvatud huuled, silmad, suu, nina, suguelundid, käed või jalad. Teil võivad samal ajal olla ka gripilaadsed sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad või lihasvalud),
- äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (punetav, ketendav laialtlevinud lööve koos muhkudega tursunud naha all, kaasa arvatud nahavoltides, kehatüvel ja ülajäsemetel, ning villidega, millega kaasneb palavik),
- Kasvaja lahustussündroom on tõsine seisund, mis kajastub vereanalüüsis kusihappe-, kaaliumi- ja fosforisisalduse tõusuna ning kaltsiumisisalduse langusena ja mille sümptomiteks on krampid, neerupuudulikkus (uriini tumenemine või koguse vähenemine) ja südame rütmihäired. Kui see tekib, peate kohe teavitama oma arsti.
- Müosiit (lihaste põletik: lihased on kuumad, punetavad ja turses; põhjustab lihasvalu ja nõrkust).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Docetaxel Accord'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Avamise järgselt tuleb viaali sisu kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Ravim tuleb kasutada kohe peale infusioonikotti lisamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas infusiooniks kuluv üks tund.

Nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegnet keemilis-füüsikaline stabiilsus mitte-PVC kotis on tõestatud kuni 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Infusioonilahus valmistada vastavalt ettenähtud viisil. Infusioonilahust ei tohi hoida infusioonisüsteemis rohkem kui 6 tundi temperatuuril 25°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Docetaxel Accord sisaldab**

- Toimeaine on dotsetakseel. Iga ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.  
Üks viaal 1 ml kontsentradiiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli. Üks viaal 4 ml kontsentradiiga sisaldab 80 mg dotsetakseeli.  
Üks viaal 8 ml kontsentradiiga sisaldab 160 mg dotsetakseeli.
- Teised koostisosad on polüsorbaat 80, veevaba etanool (vt lõik 2) ja veevaba sidrunhape.

### **Kuidas Docetaxel Accord välja näeb ja pakendi sisu**

Docetaxel Accord'i infusioonilahuse kontsentrati on selge kahvatukollane või pruunikaskollane lahus.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentrati on saadaval 5 ml läbipaistvast klaasist viaalis, millel on *fluorotec plus* kummikork ja alumiiniumist ümbris ning oranž eemaldatav kate.  
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentrati on saadaval 5 ml läbipaistvast klaasist viaalis, millel on *fluorotec plus* kummikork ja alumiiniumist ümbris ning punane eemaldatav kate.  
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentrati on saadaval 10 ml läbipaistvast klaasist viaalis, millel on *fluorotec plus* kummikork ja alumiiniumist ümbris ning punane eemaldatav kate.

Pakendi suurus:

Pakendis on üks viaal 1 ml kontsentradiiga.

Pakendis on üks viaal 4 ml kontsentradiiga.

Pakendis on üks viaal 8 ml kontsentradiiga.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

#### **Müügiloa hoidja**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Hispaania

**Tootja**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Ühendkuningriik

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **DOCETAXEL ACCORD'i INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTUSJUHIS**

---

*On oluline, et te enne Docetaxel Accord'i infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhise täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

### Soovitused ohutuks käsitlemiseks:

Docetaxeel on kasvajakasvavastane aine ja nii nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb neid käsitledes ja lahust valmistades olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Accord'i kontsentraat või infusioonilahus puutub nahaga kokku, peske seda koheselt ja hoolikalt seebi ja veega. Kui see puutub kokku limaskestadega, peske seda koheselt ja hoolikalt veega.

### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

#### Infusioonilahuse valmistamine

ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimeid, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat, mis sisaldub ainult 1 viaalis).

ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimeid, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat, mis sisaldub ainult 1 viaalis).

ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimeid, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat, mis sisaldub ainult 1 viaalis).

### **Docetaxel Accord'i infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentraadi viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentraadilahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati kalibreeritud süstlasse, mis sobib 21G nõelaga.

### **Docetaxel Accord viaali dotsetakseeli kontsetratsioon on 20 mg/ml**

- Süstige ühe süstena (ühekorruga) 250 ml infusioonikotti, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsetratsiooni 0,74 mg/ml.
- Segage infusioonikotti seda käsitsi raputades.



- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.  
Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund).  
Lisaks on nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus mitte-PVC kotis tõestatud kuni 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.  
Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Accord'i infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning sadet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

#### Hävitamine:

Kõik vahendid, mida kasutatakse lahjendamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt standardprotseduurile. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.