

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docefrez, 20 mg, pulber ja infusioonilahuse kontsentradi lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga üheannuseline pulbrivial sisaldab 20 mg dotsetakseeli (anhüdrooset).

Pärast kasutamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentradi 24 mg dotsetakseeli.

Abiained: lahusti sisaldab 35,4 % (massiprotsenti) etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber ja infusioonilahuse kontsentradi lahusti.

Valge lüofiliseeritud pulber.

Lahusti on viskoosne, selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Docefrez kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga on näidustatud adjuvantseks raviks patsientidele, kellel on

- opereeritav lümfisõlm-positiivne rinnaäärmevähk,
- opereeritav lümfisõlm-negatiivne rinnaäärmevähk.

Opereeritava lümfisõlm-negatiivse rinnaäärmevähiga patsientide adjuvantravi peab piirduma patsientidega, kellele on näidustatud keemiaravi vastavalt varajase rinnaäärmevähhi esmase ravi rahvusvaheliselt kehtestatud kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Docefrez kombineerituna doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnaäärme kartsinoomi raviks patsientidele, kes pole varem saanud selle haiguse raviks tsütotoksilist teraapiat.

Docefrez monoterapiana on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnaäärme kartsinoomiga patsientidele, kelle tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Eelnev kemoterapia peab olema sisaldanud kas antratsükliini või alküülivat ainet.

Docefrez kombinatsioonis trastusumaabiga on näidustatud metastaseerunud rinnaäärmevähiga patsientide raviks HER2-üleekspressiooniga kasvajate korral, kui patsient ei ole varem saanud kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Docefrez kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnaäärmevähhi raviks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Varasem ravi peab olema sisaldanud antratsükliini.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Docefrez on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähhi raviks eelneva kemoterapia ebaõnnestumisel.

Docefrez kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks patsientidel, kes pole varem selle haiguse raviks kemoterapiat saanud.

Eesnäärmevähk

Docefrez kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide raviks.

Mao adenokartsinoom

Docefrez kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud mao metastaatilise adenokartsinoomi, k.a gastroösofageaallidese adenokartsinoomi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Pea- ja kaelapiirkonna vähk

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dotsetakseeli tohib kasutada tsütotoksilisele kemoterapiale spetsialiseerunud osakondades ning üksnes kasvajaavastasele kemoterapiale kvalifitseerunud arsti juhendamisel (vt lõik 6.6).

Soovitav annus

Rinnanäärme-, mitteväikerakk-kopsuvähi, maovähi 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). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu.

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).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-positiivse ja lümfisõlm –negatiivne rinnanäärmevähi adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m^2 , manustatuna tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses 50 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m^2 6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (TAC-režiim) (vt Annuste kohandamine ravi käigus).

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

Kombinatsioonravis trastusumaabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m^2 iga kolme nädala järel. Trastusumaabi manustatakse iga nädal. Kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastusumaabi esimese annuse manustamist. Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastusumaabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastusumaabi annust hästi. Trastusumaabi annustamise ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastusumaabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Varem kemoteeraapiat mittedaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses 75 mg/m^2 , millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon 75 mg/m^2 kestvusega 30...60 minutit. Eelneva plaatinat sisaldanud kemoteeraapia ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m^2 monoteeraapiana.

Eesnäärmevähk

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

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m^2 , manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb 75 mg/m^2 tsisplatiini, manustatuna 1..3 tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 750 mg/m^2 5-fluorouratsiili 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.

- Induktsioon kemoteeraapia, millele järgneb radioteeraapia (TAX 323)
Pea- ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m^2 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m^2 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 750 mg/m^2 päevas viis päeva. Raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 4 tsükli. Pärast kemoteeraapiat peavad patsiendid saama kiiritusravi.
- Induktsioon kemoteeraapia, millele järgneb kemoradioteeraapia (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^2 1-tunnise veenisisesse infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin 100 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 1000 mg/m^2 päevas 1. päevast 4. päevani. Seda raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 3 tsükli. Pärast kemoteeraapiat peavad patsiendid saama kemoradioteeraapiat.

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

Annuse korrigeerimine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on $\geq 1500 \text{ rakku/mm}^3$. Patsientidel, kellel dotsetakseelravi käigus on esinenud kas febriilne neutropeenia neutrofiilide arvuga $< 500 \text{ rakku/mm}^3$ rohkem kui nädala jooksul, rasked või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleks dotsetakseeli annust vähendada 100 mg/m^2 -lt annusele 75 mg/m^2 ja/või 75 mg/m^2 -lt annusele 60 mg/m^2 . Kui patsiendil jätkuvad eespool mainitud reaktsioonid annusega 60 mg/m^2 , tuleb ravi katkestada.

Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kellel tekib febriilne neutropeenia ja/või neutropeeniline infektsioon, peab kõikides järgnevates tsükletes

vähendama dotsetakseeli annust tasemele 60 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kellel tekib 3.või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama tasemele 60 mg/m².

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m² dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madalseis eelmises tsüklis oli <25 000 rakku/mm³, või patsientidel, kellel esines febrilset neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada 65 mg/m²-ni. Tsisplatiini annuse muutmise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioon ravi kapetsitabiiniga

- Kapetsitabiini annuse muutmise kohta informatsiooni saamiseks vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui patsiendil tekib esimest korda 2. raskusastme kõrvaltoime, mis pole 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/m².
- Kui kõrvaltoime tekib uuesti mõnes järgmises tsüklis või tekib 4. raskusastme kõrvaltoime, tuleb ravi dotsetakseeliga lõpetada.

Trastusumaabi annuse kohandamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastusumaabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF-i manustamisele tekib febrilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m²-lt 60 mg/m²-le. Kui seejärel tekivad komplitseerunud neutropeenia episoodid, peab annust vähendama 60 mg/m²-lt 45 mg/m²-le. 4. raskusastme trombotsütopeenia korral peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m²-lt 60 mg/m²-le. Järgnevates tsüklites ei tohi dotsetakseeli manustada, kuni neutrofiilide arv on taastunud tasemele >1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv >100 000 rakku/mm³. 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 toksilisus:

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

Peamistes SCCHN-i uuringutes soovitati patsientidele, kellel tekkis tüsistunud neutropeenia (k.a

Toksilisus	Annuse kohandamine
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.

kauakestev neutropeenia, febrilne neutropeenia või infektsioon), kasutada G-CSF-i profülaktiliseks kaitseks (nt 6. ... 15. päeval) kõigis järgnevates tsüklites.

Spetsiaalsed patsientide rühmad:

Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetilistele andmetele tuginedes soovitatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² 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/m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele seerumi bilirubiinisaldusega >ULN ja/või kellel on ALAT ja ASAT >3,5 korda suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus >6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT-i ja/või ASAT-i laboratoorne väärtus oli > 1,5 × ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 × ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 × ULN, ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, välja arvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Lapsed ja noorukid

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

Docefrez kasutamine lastel rinnanäärmevähi, mitte-väikerakk kopsuvähi, eesnäärme vähi, maovähi ning pea- ja kaelapiirkonna vähi näidustusel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüingeaalne kartsinoom, ei ole asjakohane.

Eakad inimesed:

Rahvastiku (epidemioloogilisele) farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei ole erijuhiseid eakatel inimestel kasutamiseks.

60-aastastel ja eakamatel patsientidel soovitatakse kapetsitabiini algannust vähendada 75%-le (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Dotsetakseeli ei tohi kasutada patsientidel, kelle neutrofiilide arv on <1500 rakku/mm³.

Dotsetakseeli ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel, kuna selle kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rinnanäärme- ja mitteväikerakk-kopsuvähi korral võib vedeliku retentsiooni esinemist ja raskust ning ülitundlikkusreaktsioonide raskust 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 tuleks sageli teha täisvere kontrollanalüüse. Dotsetakseelravi võib patsientidel jätkata neutrofiilide taseme jõudmisel väärtuseni ≥ 1500 rakku/mm³ (vt lõik 4.2).

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

G-CSF-i profülaktilisel manustamisel patsientidele, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (TCF), tekkisid febrilne neutroopeenia ja neutropeeniline infektsioon harvem. TCF-ravi saavatele patsientidele peab manustama profülaktiliselt G-CSF-i, et vähendada komplitseerunud neutroopeenia (febrilne neutroopeenia, kauakestev neutroopeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TCF-ravi saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

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

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).

Vedelikupeetus

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

Maksakahjustusega patsiendid

Dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m^2 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, febrilne neutroopeenia, infektsioonid, trombotsütoopeenia, stomatiit, asteenia. Seetõttu soovitatakse maksafunktsiooni kõrgeenenud näitajatega patsientidele dotsetakseeli annust 75 mg/m^2 ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata ravi alguses ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on $>\text{ULN}$ 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, välja arvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT-i ja/või ASAT-i laboratoorne väärtus oli $> 1,5 \times \text{ULN}$ 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, välja arvatud 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

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

Kardiaalne toksilisus

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

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastusumaabiga peab patsiendi südame seisundit uurima. Ravi käigus (nt iga 3 kuu järel) peab patsientide südamealutlust kontrollima, avastamaks patsiente, keda ohustab võimalik südamealutluse häire. Täpsemat informatsiooni saab trastusumaabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Muud

Ravi ajal peavad nii mehed kui ka naised kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ja mehed ka vähemalt 6 kuud pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.6).

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Komplitseerunud neutropeenid

Kui patsiendil tekib komplitseerunud neutropeenid (kauakestev neutropeenid, febrilne neutropeenid 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.

Leukeemia

Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi (TAC) saanud patsientidel on hilinevad müelodüsplaasia või müeloidse leukeemia ohu tõttu vajalik hematoloogilise seisundi järelkontroll.

Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

TAC kasu/riski suhe lümfisõlmede haaratuse 4+ korral jäi teostatud vaheanalüüsis lõplikuks sedastamata (vt lõik 5.1).

Eakad

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

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 ilmnesid küünne 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.

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 patsientidel 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 patsiente, kes saavad TCF-ravi, peab hoolikalt jälgima.

Etanool

See meditsiinitoode sisaldab väikest kogust etanooli (alkohol), vähem kui 100 mg annuse kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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, salitsülaat, 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 kontrollimata uuringust viitasid dotsetakseeli ja karboplatiini koostoimele. Dotsetakseeliga kombineerides oli karboplatiini kliirens ligikaudu 50% kõrgem varem karboplatiini monoterapias korral esinenust.

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

Dotsetakseeli peab manustama ettevaatusega patsientidele, kes saavad tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir, seentevastased ained, nagu ketokonasool või itrakonasool). Ravimite koostoimete uuring ketokonasooli ja dotsetakseeli saavatel patsientidel näitas, et dotsetakseeli kliirens kahanes ketokonasooli tõttu poole võrra, ilmselt seetõttu, et dotsetakseeli metabolism toimub peamiselt CYP3A4 kaudu. Dotsetakseeli tolerantsus võib väheneda, isegi madalate annustega.

4.6 Rasedus ja imetamine

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, kui pole selgelt öeldud teisiti.

Viljastumisvõimelised naised/kontratseptsioon:

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

Ravi ajal tuleb kasutada usaldusväärset meetodit raseduse vältimiseks.

Mittekliinilistes uuringutes on dotsetakseelil ilmnenud genotoksiline efekt ja see võib mõjutada mehe viljakust (vt lõik 5.3). Seetõttu ei ole dotsetakseeliga ravitavatel meestel soovitatav last saada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppemist ning on soovitatav uurida enne ravi alustamist sperma säilitamise võimalusi.

Imetamine:

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

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

- 1312 ja 121 patsiendi monoterapiaga dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m² ja 75 mg/m²;
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga;
- 406 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga;
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastusumaabiga;
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga;
- 332 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähud);
- 1276 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).

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)) ja COSTART ja MedDRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (pole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoterapiaga sagedasemateks kõrvaltoimeteks on: neutropeenia (mis on pöörduv ja mittekumulatiivne, mediaan madalaima väärtuseni oli 7 päeva ja tõsise neutropeenia (< 500 rakku/mm³) kestuse mediaan 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit, diarröa ja asteenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib halveneda dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

Kombinatsioonravi kohta trastusumaabiga on esitatud kõrvalnähud (kõik raskusastmed), mis ilmnesisid $\geq 10\%$ patsientidest. Kombinatsioonravi trastusumaabiga 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 ilmnesisid III faasi uuringus rinnanäärmevähi patsientidel, kel antratsükliinravi efekt puudus (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevaid kõrvaltoimeid:

Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, olles tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Sagedasemateks sümptomiteks olid punetus, lööve kaasneva sügelusega või ilma, pigistustunne rinnus, seljavalu, düspnoe, palavik ja külmatunne. Tõsiste reaktsioonidele olid iseloomulikud 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). Kerget 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 alajäsemetelt ja võib generaliseeruda kehakaalu tõusuga 3 kg võrra või rohkem. Vedelikupeetuse esinemissagedus ja raskusaste on kumuleeruvad (vt lõik 4.4).

Dotsetakseel 100 mg/m², monoteraapiana

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
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%); febrilne neutropeenia	trombotsütopeenia (4. aste: 0,2%)	
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus (3./4. aste: 5,3%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia		
Närvisüsteemi häired	perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 4,1%); perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 4%); düsgeusia (tõsine: 0,07%)		
Südame häired		arrütmia (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	vedelikupuetus (tõsine: 6,5%); asteenia (tõsine: 11,2%) valu	süstekoha reaktsioon; mittekardiaalne valu rindkeres (tõsine: 0,4%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (<5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (<4%); 3./4. astme ASAT-i tõus (<3%); 3./4. astme ALAT-i tõus (<2%)	

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 monoteeraapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/m². 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/m² ja aja mediaan vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (kumulatiivse annuse mediaan 818,9 mg/m²) hilines mõõduka ja tõsise vedelikupeetuse algus võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan 489,7 mg/m²); sellest teatati mõnedel patsientidel ravi alguses.

Dotsetakseel 75 mg/m², monoterapiana

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioonid (3./4. aste: 5%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutroopenia (4. aste: 54,2%); aneemia (3./4. aste: 10,8%); trombotsütoopenia (4. aste: 1,7%)	febriilne neutroopenia
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	alopeesia; 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%)

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis doksorubitsiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
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	iiiveldus (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)		
Lihas-skeleti 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-i tõus (<1%); 3./4. astme ALAT-i tõus (<1%)

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis tsisplatiiniga:

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
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%)	febrilne 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%)		
Lihas-skeleti 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-i tõus (1,3%)	3./4. astme ASAT-i tõus (0,5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (0,3%)

Dotsetakseel 100 mg/m², kombinatsioonis trastusumaabiga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeeniat (3./4. aste: 32%); febrilne neutropeeniat (k.a neutropeeniat 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	lümfitorse	
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	alopeesia; erüteem; lööve; küünte kahjustus	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	müalgia; aralgia; 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 tõus	

Südame häired

Kliiniliselt avaldunud südamepuudulikkust esines 2,2%-l dotsetakseeli ja trastusumaabi kombinatsioonravi saanud patsientidest võrreldes 0%-ga dotsetakseeli monoterapiaga korral. 64%-l dotsetakseeli ja trastusumaabi kombinatsioonravi saanud patsientidest ja 55%-l dotsetakseeli monoterapiat saanud patsientidest oli eelneva adjuvantravina manustatud antratsükliin.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage hematoloogiline toksilisus oli tõusnud patsientidel, kes said trastusumaabi 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 monoterapiaga annuses 100 mg/m² põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97% patsientidest, sellest 76%-l 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febrilise neutropeeniat/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptini ja dotsetakseeliga (23% võrreldes 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis kapetsitabiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		suuõõne kandidoos (3./4. aste: <1%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutroopenia (3./4. aste: 63%); aneemia (3./4. aste: 10%)	trombotsütoopenia (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%)	pearinglus; 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; onühholüüs (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 langus; 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (9%);

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon (3./4. aste: 3,3%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia (3./4. aste: 32%); aneemia (3./4. aste: 4,9%)	trombotsütopeenia (3./4. aste: 0,6%); febriilne neutropeenia
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 vatsakese funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		ninaverejooks (3./4. aste: 0%); düsnoe (3./4. aste: 0,6%); köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	iiiveldus (3./4. aste: 2,4%); diarröa (3./4. aste: 1,2%); stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%); oksendamine (3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	alopeetsia; küünte kahjustus (mitte tõsine)	eksfoliativne 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%)	

Docefrez 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga rinnanäärmevähi adjuvantravis lümfisõlm-positiivsetel patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-negatiivsetel 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: 2,7%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 3%); Neutroopenia (3./4. aste: 59,2%); Trombotsütoopenia (3./4. aste: 1,6%); Febriilne neutroopenia (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%)	Südame paispuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Õhetus (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (3./4. aste: 0%); Flebiit (3./4. aste: 0%)	Lümfiturse (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 nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: <0,1%); Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Lihas-skeleti ja sidekoe 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	Asteenial (3./4. aste: 10,0%); Palavik (3./4. aste: NA); Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%)		
Uuringud	Infektsioon (3./4. aste: 2,4%); Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,7%)	Kehakaalu tõus (3./4. aste: 0%); Kehakaalu langus (3./4. aste: 0,2%)	

Närvisüsteemi häired

83 patsiendist, kellel oli perifeerne sensoorne neuropaatia pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 12 patsiendil.

Südame häired

18 patsiendil 1276-st teatati südame paispuudulikkuse tekkest järelkontrolliperioodil. Lümfisõlmpositiivsete uuringus (TAX 316) suri igas ravihaaras üks patsient südamepuudulikkuse tõttu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

736 patsiendist, kellel oli alopeetsia pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 25 patsiendil.

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

251 patsiendist, kellel oli amenorröa pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 140 patsiendil.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

112 patsiendist, kellel oli perifeerne turse pärast keemiaravi lõppu TAX 316 uuringus, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 18 patsiendil. Samas jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st, kellel see oli pärast keemiaravi lõppu GEICAM 9805 uuringus.

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

Järelkontrolli ajal, mediaankestusega 77 kuud tekkis äge leukeemia 1 patsiendil 532-st (0,2%), kellele manustati dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi GEICAM 9805 uuringus. Fluorouratsiili, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga ravitud patsientide hulgas ei teatatud ühestki juhust. Kummagi ravirühma patsientidel ei diagnoositud ühtki müelodüsplastilise sündroomi juhtu.

Alljärgnevast 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)

	Ilma esmase G-CSFprofülaktikata (n = 111) n (%)	Koos esmase G-CSFprofülaktikaga (n = 421) n (%)
Neutropeenia (4. raskusaste)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febriilne 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)

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga mao adenokartsinoomi raviks

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	neutropeeniline infektsioon; 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%)	pearinglus (3./4. aste: 2,3%); perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)
Silma kahjustused		suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0%)
Kõrva ja labürindi kahjustused		kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)
Südame häired		arütmia (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	alopeesia (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%)	

Vere ja lümfisüsteemi häired

Febriilne neutropeenia tekkis 17,2% patsientidest ja neutropeeniline infektsioon 13,5% patsientidest, sõltumata G-CSF-i 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).

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks

- Induktsioon kemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
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	alopeesia (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%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	letargia (3./4. aste: 3,4%); püreeksia (3./4. aste: 0,6%); vedelikupeetus; ödeem		
Uuringud		kehakaalu tõus	

- Induktsioon kemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon (3./4. aste: 3,6%)	neutropeeniline infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (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%)	
Vaskulaarsed häired			venoossed häired

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	iiiveldus (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	
Lihas-skeleti, 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 langus		kehakaalu tõus

Turustamisjärgne kogemus

Hea- ja pahaloomulised kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)

Väga harva on teatatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi tekkest seoses dotsetakseeli kasutamisega kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumide ja/või kiiritusraviga.

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 anafülaatilise šoki juhtumist, mis mõnikord osutus fataalseks.

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.

Kõrva ja labürindi kahjustused

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

Südame häired

Harva on teatatud müokardi infarktist.

Vaskulaarsed häired

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harva on teatatud ägedast respiratoorsest distress-sündroomist, interstitsiaarsest pneumooniast ja pulmonaarsest fibroosist. Harva on teatatud radiatsioonpneumoniidi tekkest patsientidel, kes saavad samaaegset kiiritusravi.

Seedetrakti häired

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva esinenud dehüdratsiooni, seedetrakti perforatsiooni, isheemilist koliiti, koliiti ja neutropeenilist enterokoliiti. 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

Väga harva on dotsetakseeli manustamisel tekkinud naha erütematoosluupus ja bulloossed lööbed, nagu multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

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-i niipea, kui üleannustamine avastatakse. Vajadusel rakendada vastavat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: taksaanid, ATC-kood: L01CD 02

Prekliinilised andmed

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib, soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse mikrotuubulitesse ja inhibeerides nende eraldumist, põhjustades vaba tubuliini olulise vähenemise.

Dotsetakseeli sidumine mikrotuubulitesse ei muuda protofilamentide arvu.

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

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese kasvajakude suhtes ning samuti inimese värskest väljalõigatud kasvajakude 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 rakutsüklilist sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugele arenenud siirdatud kasvaja suhtes.

Kliinilised andmed

Rinnanäärme vähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnaanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnaanäärmevähiga 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/m² 1 tund pärast doksorubitsiini annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annuses 500mg/m², või FAC-ravihaar, kellele manustati doksorubitsiini annuses 50 mg/m² ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m². Mõlemas raviskeemis oli 6 ravitsükli 3-nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise infusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (febriilne neutropeenia, kaalakestev 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 kemoteraapia ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas kuni viie aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC-ravihaaras ja 72% patsientidest FAC-ravihaaras. Pärast 55-kuulist jälgimisperioodi teostati vaheanalüüs, mis näitas oluliselt pikemat haigusvaba elulemust TAC-ravihaaras FAC-ga võrreldes. 5 aasta jooksul oli relapside esinemissagedus TAC-ravihaaras 25%, mis on oluliselt madalam kui 32% FAC-ravihaaras (st absoluutse riski vähenemine 7%, $p = 0,001$). 5 aasta üldine elulemus TAC-ravihaaras oli 87%, mis on oluliselt suurem kui 81% FAC-ravihaaras (st surma absoluutse riski vähenemine 6%, $p = 0,008$). 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 =
Lümfisõlmede haaratus							
Üldine	745	0,72	0,59–0,88	0,001	0,70	0,53–0,91	0,008
1–3	467	0,61	0,46–0,82	0,0009	0,45	0,29–0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63–1,08	0,17	0,94	0,66–1,33	0,72

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

Vaheanalüüsis jäi TAC-i kasulikkus tõestamata 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel (37% populatsioonist). Positiivne efekt on ilmselt vähem väljendunud kui patsientidel 1... 3 lümfisõlme haaratusega. Vaheanalüüsi põhjal jäi 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientide puhul kasu/riski suhe sedastamata.

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

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

1060 patsienti, kellel oli opereeritav, lümfisõlm-negatiivne 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 dotsetakseeli'ga annuses 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubiitsiini 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m² (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubiitsiini annuses 50 mg/m², koos järgneva fluorouratsiiliga 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidiga 500 mg/m² (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsüklit. Dotsetakseeli't manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval.

Esmane profülaktika G-CSF-iga muudeti kohustuslikuks TAC ravihaaras pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeenia, febrilse neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kummaski ravihaaras manustati ER+ ja/või PgR+ positiivse tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsüklit 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.

Jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 77 kuud. TAC ravihaara patsientidel oli haigusvaba elulemus 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). Üldine elulemus (OS) oli TAC ravihaaras samuti pikem. TAC-ravi saanud patsientide surma risk langes 24% FAC-ravi saanutega võrreldes (riskide suhe = 0,76; 95% CI: 0,46-1,26; p=0,29). OS jaotumine 2 rühma vahel ei olnud siiski oluliselt erinev.

TAC-ravi saanud patsientide alarühmi analüüsiti eelnevalt määratletud prognostiliste faktorite alusel (vt allolev tabel)

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

Patsientide alarühm	Haigusvaba elulemus		
	Patsientide arv TAC rühmas	Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0.68	0.49-0.93
1. vanusekategooria			
<50 aastat	260	0.67	0.43-1.05
≥50 aastat	279	0.67	0.43-1.05
2. vanusekategooria			
<35 aastat	42	0.31	0.11-0.89
≥35 aastat	497	0.73	0.52-1.01
Hormonaalne retseptorstaatus			
Negatiivne	195	0.7	0.45-1.1
Positiivne	344	0.62	0.4-0.97
Tuumori suurus			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histoloogiline diferentseerumisaste			
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
Seisund menopausi alusel			
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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95% CI)	p-value
Alagrupid				
Vastab keemiaravi suhtelisele näidustusele afor chemotherapy ^a				
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 = progesteronireseptor

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

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

Dotsetakseel monoterapias

Dotsetakseeliga annuses 100 mg/m² iga 3 nädala järel on lõpetatud kaks randomiseeritud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antratsükliinraviga metastaatilise rinnanäärme kartsinoomiga patsienti.

Patsientidel, kelle ravi alküüliva ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m² 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 mg/m² iga 6 nädala järel 6 mg/m² 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 paljukeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugele arenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapias dotsetakseeli annuses 100 mg/m² 1-tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses 175 mg/m² 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 mg/m²) ja dotsetakseeli (75 mg/m²) kombinatsioon (AT-raviharu) *versus* doksorubitsiini (60 mg/m²) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m²) kombinatsiooniga (AC-raviharu) on läbi viidud üks suur randomiseeritud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitteravitud 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%), febrilset 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: kongestiivset südamepuudulikkust (3,8% vs 2,8%), absoluutset LVEF-i langust $\geq 20\%$ (13,1% vs 6,1%), absoluutset LVEF-i langust $\geq 30\%$ (6,2% vs 1,1%). Toksilist surma esines AT-harus (kongestiivne südamepuudulikkus) ühel korral ning AC-harus neljal korral (1 septiline šokk ja 3 kongestiivset südamepuudulikkust).

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

Dotsetakseel kombinatsioonis trastusumaabiga

Dotsetakseeli ja trastusumaabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt kemoterapiat mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravihaara, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m^2) monoterapiana või kombinatsioonis trastusumaabiga. Dotsetakseeli ja trastusumaabi 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* hübridisatsioonmeetodit (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 trastusumaabiga ¹ n = 92	Dotsetakseel ¹ n = 94
Ravivastus (95% RI)	61% (50–71)	34% (25–45)
Ravivastuse kestus (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)
Elulemus (mediaan, kuudes) (95% CI)	30,5 ² (26,8–ne)	22,1 ² (17,6–28,9)

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

¹Kaasatud kõik patsiendid ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*)

² Hinnanguline keskmine elulemus

Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kasutamist 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^2 ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m^2 kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane paus). 256 patsienti said dotsetakseeli (100 mg/m^2 ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoterapiana. 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 kemoteraapiaga ravitud patsiendid, kas radioteraapiaga kombineeritult või ilma

Eelnevalt ravitud patsientidel olid III faasi kliinilises uuringus progressiooniaeg (12,3 nädalat vs 7 nädalat) ja kogu elulemus aeg märgatavalt pikemad 75 mg/m² dotsetakseeli grupis võrreldes prima toetava raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m² dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini (p <0,01), analgeetikume (p <0,01), teiste haigustega seotud medikamente (p = 0,06) kasutavaid ja radioteraapiaga 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 platinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel

III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB või IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks kemoteraapiat. Patsiendid randomiseeriti kas 75 mg/m² dotsetakseeli (T) 1-tunnise infusioonina, millele järgnes kohe 75 mg/m² tsisplatiini (Cis) 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); 75 mg/m² dotsetakseeli 1-tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või 25 mg/m² vinorelbini (V) 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes 100 mg/m² tsisplatiini 1. päeval, tsükli korrati 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)			
Keskmine elulemus (kuud)	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]
Keskmine aeg progresseerumiseni (nädalat)	22,0	23,0	Riskimäär: 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

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel on hinnatud randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kokku 1006 patsienti, KPS ≥ 60 , randomiseeriti järgmistesse ravigruppidesse:

- 75 mg/m² dotsetakseeli kord 3 nädala järel, 10 tsükli,
- 30 mg/m² dotsetakseeli manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6-nädalase tsükli jooksul, 5 tsükli,
- 12 mg/m² mitoksantrooni kord 3 nädala järel, 10 tsükli.

Kõiki 3 raviskeemi manustati pidevalt kombinatsioonis 5 mg prednisooni või prednisolooniga 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 pikenemine statistiliselt oluline võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ja kontrollgrupis on kokku võetud järgnevas tabelis:

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel kord 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon kord 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)
Riskimäär	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-väärtus [†] *	0,0094	0,3624	--
Patsientide arv PSA**	291	282	300
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 Valu	153	154	157
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 Tuumori	141	134	137
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	--

[†]Stratijitseeritud log test

*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.

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaalliidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud kemoteraapiat metastaatilise haiguse raviks, hinnati paljukeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. 445 patsienti, kelle KPS > 70, said raviks kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m² 1. päeval, kombinatsioonis tsisplatiiniga (C) 75 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiiliga (F) 750 mg/m² päevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiili 1000 mg/m² 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 elulemuskestus 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 log test

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 võrrelduna CF ravihaara patsientidega. Üldise tervisliku seisundi indeks (p = 0,0121) ja Karnofski üldseisundi indeksi määratletava halvenemiseni (p = 0,0088), võrrelduna CF ravihaara patsientidega.

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioon kemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna sarvrakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 323). 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^2 dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m^2 ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m^2 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 kemoterapiat said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m^2 ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m^2 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 kemoterapiat said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena ($1,8 \text{ Gy} \dots 2,0 \text{ Gy}$ üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguanuseni $66 \dots 70 \text{ Gy}$) 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 kemoterapiat, 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)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
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 kemoteraapiale (%) (95% CI)	67,8 (60,4...74,6)	53,6 (46,0,61,0)
***p-väärtus	0,006	
Parim üldine ravivastus uuringuravile [kemoteraapia ± kiiritusravi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1,78,8)	58,6 (51,0,65,8)
***p-väärtus	0,006	
Kemoteraapia ± radioteraapiaga 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)

** Logrank test

***Hii-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.

- Induktsioon kemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna sarvrakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises 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 mg/m^2 dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 1000 mg/m^2 päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korraliti 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 mg/m^2 päevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m^2 päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korraliti 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 induksioon kemoterapiat 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 fraktsioneerimist (2 Gy päevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguanne 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, usaldusmäär (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)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Keskmine elulemus (kuud)	70,6	30,1
(95% CI)	(49,0...NA)	(20,9...51,5)
Riskide suhe: (95% CI) *p-väärtus	0,70 (0,54...0,90) 0,0058	
Keskmine PFS (kuud)	35,5	13,1
(95% CI)	(19,3...NA)	(10,6...20,2)
Riskide suhe: (95% CI) **p-väärtus	0,71 (0,56...0,90) 0,004	
Parim üldine ravivastus (CR +PR) kemoterapiale (%)	71,8	64,2
(95% CI)	(65,8...77,2)	(57,9...70,2)
***p-väärtus	0,070	
Parim üldine ravivastus (CR + PR) uuringuravile [kemoterapia +/- 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 logrank test ** kohandamata logrank test, pole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

***Chi-ruut test, pole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

NA - pole kohaldatav

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel 20.115 mg/m² ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas kolmeosalise farmakokineetilise mudeliga α , β , ja γ faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast. 100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma kõrgtase 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/m² ja 113 l. Kogu keha kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli umbes 50%. Dotsetakseel on plasmavalkudega seotud enam kui 95% ulatuses.

Kolmel vähipatsiendil on läbi viidud uuring ¹⁴C-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.

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. Väikesel arvul patsientidel (n = 23), kelle kliiniliste keemiliste analüüsides 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). Dotsetakseeli kliirens ei muutunud patsientidel, kellel esines kerge kuni mõõdukas vedeliku peetus, raske vedeliku peetusega patsientide kohta andmed puuduvad.

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

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.

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

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

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

Lahusti:

etanol, veevaba
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

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

Mitte kasutada PVC-aparaate või -seadmeid. Docefrez ei ühildu PVC-aparaatide või -seadmetega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal:

24 kuud-

Kasutamiskõlblikuks muudetud lahus

Kasutamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 24 mg/ml dotsetakseeli ja seda tuleks kasutada vahetult valmistamise järel.

Kasutamiskõlblikuks muudetud lahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on olnud 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka alla 25°C; infusiooni lõpplahus säilib temperatuuril alla 25°C 4 tundi. Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleks kasutamiskõlblikuks muudetud lahust kasutada viivitamata. Kui seda viivitamata ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegsete säilitamisaegade ja kasutuseelsete tingimuste eest; harilikult on see alla 24h ja temperatuuril 2°C...8°C, v.a juhul, kui kasutuskõlblikuks muutmine ja täiendav lahjendamine on toimunud kontrollitud ja tõendatud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis ereda valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Docefrez 20 mg pulber ja infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

Pulbriviaal:

5 ml läbipaistvast 1-tüüpi klaasviaal halli bromobutüülkummist punniga ja plommitud tumerohelise eemaldatava alumiiniumkorgiga.

Lahusti viaal:

1 ml värvitu 1-tüüpi klaasviaal halli bromobutüülkummist punniga ja plommitud tumesinise eemaldatava alumiiniumtihendiga korgiga.

Iga pakendi sisu:

- üks ühekordse annusega pulbriviaal 20 mg dotsetakseeliga (pluss 22% ületäide): 24,4 mg) ja
- üks ühekordse annusega lahustiviaal 1 ml Docefrez lahusega

Ületäited on lisatud tagamaks seda, et pärast lahjendamist kaasasoleva lahustiviaali sisuga võiks kasutamiskõlblikuks muudetud kontsentraadi minimaalselt ekstraktitud koguse (sisaldades vastavalt 20 mg või 80 mg dotsetakseeli) viaalist eemaldada.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt tsütotoksiliste ainetega peaks olema dotsetakseeli lahuste valmistamisel ettevaatlik. Alati tuleks kasutada sobivat aseptilist meetodikat.

Kui dotsetakseeli pulber, kasutuskõlblikuks muudetud kontsentraat või infusioonilahus peaksid sattuma nahale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui dotsetakseeli pulber, kasutuskõlblikuks muudetud kontsentraat või infusioonilahus peaksid sattuma limaskestale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta veega.

Nii kasutuskõlblikuks muudetud kontsentraat kui ka infusioonilahus tuleks enne kasutamist üle vaadata. Sadet sisaldavatest lahustest tuleks loobuda.

Mitte kasutada PVC-aparaate või seadmeid. Docefrez ei ühildu PVC-aparaatide või -

seadmetega.

Docefrez-pulber ning infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti on üksnes ühekordseks kasutamiseks.

Kasutuskõlblikuks muutmise juhised

Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui üht viaali. Nt 140 mg dotsetakseeli jaoks on vaja üht 80 mg pakki ja kolme 20 mg pakki. Vajalik arv Docefrez-pulbri viaalidel tuleks lasta jõuda toatemperatuurini (15 °C...25 °C) 5 minutiks.

Nõelaga süstla abil tuleb kogu Docefrez-lahusti õige viaali kogu sisu tõmmata süstlasse ja tühjendada see vastavatesse Docefrez-pulbri viaalidesse.

Pulbri täielikuks lahustamiseks tugevasti loksutada (pulber lahustub vähem kui 90 sekundi jooksul).

Kasutamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 24 mg/ml dotsetakseeli ja seda tuleks kasutada vahetult valmistamise järel.

Infusioonilahuse valmistamine Pärast kasutuskõlblikuks muutmist koosneb iga viaal ekstraktitavast kontsentradikogusest (u. 0,84 ml), mis vastab u. 20 mg dotsetakseelile.

Kontsentradi kogus (24 mg/ml dotsetakseeli), mis vastab patsiendi vajalikule annusele (mg), tuleks eemaldada (sobivast viaalide arvust) nõelaga varustatud gradueeritud süstalde abil.

See kontsentradi kogus tuleks süstida 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 50 mg/ml (5%) glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust.

Kui vajalik annus ületab 200 mg dotsetakseeli, tuleks kasutada suurema mahuga infusioonialust, et lõplikus infusioonilahuses mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

Lahuse segamiseks raputada käsitsi infusioonikotti või pudelit.

Manustamisviis

Dotsetakseeli infusioonilahust tuleks kasutada 4h jooksul ja aseptiliselt manustada 1-tunnise infusioonina toatemperatuuril ja tavapärastel valgustingimustel.

Kasutuselt kõrvaldamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

tel: +31-23-5685501

faks: +31-23-5685505

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/630/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 10 mai 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docefrez, 80 mg, pulber ja infusioonilahuse kontsentradi lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga üheannuseline pulbrivial sisaldab 80 mg dotsetakseeli (anhüdrooset).

Pärast kasutamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentradi 24 mg/ml dotsetakseeli.

Abiained: lahusti sisaldab 35,4 % (massiprotsenti) etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber ja infusioonilahuse kontsentradi lahusti.

Valge lüofiliseeritud pulber.

Lahusti on viskoosne, selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Docefrez kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga on näidustatud adjuvantseks raviks patsientidele, kellel on.

- opereeritav lümfisõlm-positiivne rinnanäärmevähk,
- opereeritav lümfisõlm-negatiivne rinnanäärmevähk.

Opereeritava lümfisõlm-negatiivse rinnanäärmevähiga patsientide adjuvantravi peab piirduma patsientidega, kellele on näidustatud keemiaravi vastavalt varajase rinnanäärmevähhi esmase ravi rahvusvaheliselt kehtestatud kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Docefrez kombineerituna doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme kartsinoomi raviks patsientidele, kes pole varem saanud selle haiguse raviks tsütotoksilist teraapiat.

Docefrez monoterapiana on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme kartsinoomiga patsientidele, kelle tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Eelnev kemoterapia peab olema sisaldanud kas antratsükliini või alküülivat ainet.

Docefrez kombinatsioonis trastusumaabiga on näidustatud metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsientide raviks HER2-üleekspressiooniga kasvajate korral, kui patsient ei ole varem saanud kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Docefrez kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähhi raviks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Varasem ravi peab olema sisaldanud antratsükliini.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Docefrez on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähhi raviks eelneva kemoterapia ebaõnnestumisel.

Docefrez kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks patsientidel, kes pole varem selle haiguse raviks kemoterapiat saanud.

Eesnäärmevähk

Docefrez kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide raviks.

Mao adenokartsinoom

Docefrez kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud mao metastaatilise adenokartsinoomi, k.a gastroösofageaallidese adenokartsinoomi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Pea- ja kaelapiirkonna vähk

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dotsetakseeli tohib kasutada tsütotoksilisele kemoterapiale spetsialiseerunud osakondades ning üksnes kasvajaavastasele kemoterapiale kvalifitseerunud arsti juhendamisel (vt lõik 6.6).

Soovitav annus

Rinnanäärme-, mitteväikerakk-kopsuvähi, maovähi 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). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu.

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).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-positiivse ja lümfisõlm –negatiivne rinnanäärmevähi adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m^2 , manustatuna tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses 50 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m^2 6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (TAC- režiim) (vt Annuste kohandamine ravi käigus).

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

Kombinatsioonravis trastusumaabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m^2 iga kolme nädala järel. Trastusumaabi manustatakse iga nädal. Kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastusumaabi esimese annuse manustamist. Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastusumaabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastusumaabi annust hästi. Trastusumaabi annustamise ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastusumaabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m^2 iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m^2 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 kemoteeraapiat mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses 75 mg/m^2 , millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon 75 mg/m^2 kestvusega 30...60 minutit. Eelneva plaatinat sisaldanud kemoteeraapia ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m^2 monoteeraapiana.

Eesnäärmevähk

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

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m^2 , manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb 75 mg/m^2 tsisplatiini, manustatuna 1..3 tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 750 mg/m^2 5-fluorouratsiili 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.

- Induktsioon kemoteeraapia, millele järgneb radioteeraapia (TAX 323)
Pea- ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m^2 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m^2 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 750 mg/m^2 päevas viis päeva. Raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 4 tsüklit. Pärast kemoteeraapiat peavad patsiendid saama kiiritusravi.
- Induktsioon kemoteeraapia, millele järgneb kemoradioteeraapia (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^2 1-tunnise veenisisesse infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin, 100 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 1000 mg/m^2 päevas 1. päevast 4. päevani. Seda raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 3 tsüklit. Pärast kemoteeraapiat peavad patsiendid saama kemoradioteeraapiat.

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

Annuse korrigeerimine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on $\geq 1500 \text{ rakku/mm}^3$. Patsientidel, kellele dotsetakseelravi käigus on esinenud kas febriilne neutropeenia neutrofiilide arvuga $< 500 \text{ rakku/mm}^3$ rohkem kui nädala jooksul, rasked või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleks dotsetakseeli annust vähendada 100 mg/m^2 -lt annusele 75 mg/m^2 ja/või 75 mg/m^2 -lt annusele 60 mg/m^2 . Kui patsiendil jätkuvad eespool mainitud reaktsioonid annusega 60 mg/m^2 , tuleb ravi katkestada.

Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kellel tekib febriilne neutropeenia ja/või neutropeeniline infektsioon, peab kõikides järgnevates tsüklites

vähendama dotsetakseeli annust tasemele 60 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama tasemele 60 mg/m².

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m² dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madalseis eelmises tsüklis oli <25 000 rakku/mm³, või patsientidel, kellel esines febrilset neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada 65 mg/m²-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 pole 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/m².
- Kui kõrvaltoime tekib uuesti mõnes järgmises tsüklis või tekib 4. raskusastme kõrvaltoime, tuleb ravi dotsetakseeliga lõpetada.

Trastusumaabi annuse kohandamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastusumaabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF-i manustamisele tekib febrilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m²-lt 60 mg/m²-le. Kui seejärel tekivad komplitseerunud neutropeenia episoodid, peab annust vähendama 60 mg/m²-lt 45 mg/m²-le. 4. raskusastme trombotsütopeenia korral peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m²-lt 60 mg/m²-le. Järgnevates tsüklites ei tohi dotsetakseeli manustada, kuni neutrofiilide arv on taastunud tasemele >1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv >100 000 rakku/mm³. 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 toksilisus:

Toksilisus	Annuse kohandamine
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.

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

Spetsiaalsed patsientide rühmad:

Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetilistele andmetele tuginedes soovitatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² 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/m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele seerumi bilirubiinisaldusega >ULN ja/või kellel on ALAT ja ASAT >3,5 korda suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus >6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT-i ja/või ASAT-i laboratoorne väärtus oli > 1,5 × ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 × ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 × ULN, ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, välja arvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Lapsed ja noorukid

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

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

Eakad inimesed:

Rahvastiku (epidemioloogilisele) farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei ole erijuhiseid eakatel inimestel kasutamiseks.

60-aastastel ja eakamatel patsientidel soovitatakse kapetsitabiini algannust vähendada 75%-le (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Dotsetakseeli ei tohi kasutada patsientidel, kelle neutrofiilide arv on <1500 rakku/mm³.

Dotsetakseeli ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel, kuna selle kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rinnanäärme- ja mitteväikerakk-kopsuvähi korral võib vedeliku retentsiooni esinemist ja raskust ning ülitundlikkusreaktsioonide raskust 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 tuleks sageli teha täisvere kontrollanalüüsi. Dotsetakseelravi võib patsientidel jätkata neutrofiilide taseme jõudmisel väärtuseni ≥ 1500 rakku/mm³ (vt lõik 4.2).

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

G-CSF-i profülaktilisel manustamisel patsientidele, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (TCF), tekkisid febrilne neutroopeenia ja neutropeeniline infektsioon harvem. TCF-ravi saavatele patsientidele peab manustama profülaktiliselt G-CSF-i, et vähendada komplitseerunud neutroopeenia (febrilne neutroopeenia, kauakestev neutroopeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TCF-ravi saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), oli febrilse neutroopeenia 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 neutroopeenia (febrilne neutroopeenia, pikaleveninud neutroopeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TAC-ravi saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 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.

Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset nahaerüteemi jäsenetel (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).

Vedelikupeetus

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

Maksakahjustusega patsiendid

Dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m^2 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, febrilne neutroopeenia, infektsioonid, trombotsütoopeenia, stomatiit, asteenia. Seetõttu soovitatakse maksafunktsiooni kõrgenenud näitajatega patsientidele dotsetakseeli annust 75 mg/m^2 ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata ravi alguses ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on $>\text{ULN}$ ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on $>3,5$ korra kõrgem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus on >6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohi neil patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT-i ja/või ASAT-i laboratoorne väärtus oli $> 1,5 \times \text{ULN}$ 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, välja arvatud 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

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

Kardiaalne toksilisus

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

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastusumaabiga peab patsiendi südame seisundit uurima. Ravi käigus (nt iga 3 kuu järel) peab patsientide südamealutlust kontrollima, avastamaks patsiente, keda ohustab võimalik südamealutluse häire. Täpsemat informatsiooni saab trastusumaabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Muud

Ravi ajal peavad nii mehed kui ka naised kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ja mehed ka vähemalt 6 kuud pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.6).

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Komplitseerunud neutropeenid

Kui patsiendil tekib komplitseerunud neutropeenid (kauakestev neutropeenid, febrilne neutropeenid 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.

Leukeemia

Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi (TAC) saanud patsientidel on hilinenud müelodüsplaasia või müeloidse leukeemia ohu tõttu vajalik hematoloogilise seisundi järelkontroll.

Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

TAC kasu/riski suhe lümfisõlmede haaratuse 4+ korral jäi teostatud vaheanalüüsis lõplikult sedastamata (vt lõik 5.1).

Eakad

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

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 ilmnesid küünte 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.

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 patsientidel 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 patsiente, kes saavad TCF-ravi, peab hoolikalt jälgima.

Etanool

See meditsiinitoode sisaldab väikest kogust etanooli (alkohol), vähem kui 100 mg annuse kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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, propranool, 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 kontrollimata uuringust viitasid dotsetakseeli ja karboplatiini koostoimele. Dotsetakseeliga kombineerides oli karboplatiini kliirens ligikaudu 50% kõrgem varem karboplatiini monoterapiaga korral esinenust.

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

Dotsetakseeli peab manustama ettevaatusega patsientidele, kes saavad tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir, seentevastased ained, nagu ketokonasool või itrakonasool). Ravimite koostoimete uuring ketokonasooli ja dotsetakseeli saavatel patsientidel näitas, et dotsetakseeli kliirens kahanes ketokonasooli tõttu poole võrra, ilmselt seetõttu, et dotsetakseeli metabolism toimub peamiselt CYP3A4 kaudu. Dotsetakseeli tolerantsus võib väheneda, isegi madalate annustega.

4.6 Rasedus ja imetamine

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, kui pole selgelt öeldud teisiti.

Viljastumisvõimelised naised/kontratseptsioon:

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

Ravi ajal tuleb kasutada usaldusväärset meetodit raseduse vältimiseks.

Mittekliinilistes uuringutes on dotsetakseelil ilmnenud genotoksiline efekt ja see võib mõjutada mehe viljakust (vt lõik 5.3). Seetõttu ei ole dotsetakseeliga ravitavatel meestel soovitatav last saada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppemist ning on soovitatav uurida enne ravi alustamist sperma säilitamise võimalusi.

Imetamine:

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

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

- 1312 ja 121 patsiendi monoterapiaga dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m² ja 75 mg/m²;
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga;
- 406 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga;
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastusumaabiga;
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga;
- 332 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähud);
- 1276 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).

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)) ja COSTART ja MedDRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (pole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoterapiaga sagedasemateks kõrvaltoimeteks on: neutropeenia (mis on pöörduv ja mittekumulatiivne, mediaan madalaima väärtuseni oli 7 päeva ja tõsise neutropeenia (< 500 rakku/mm³) kestuse mediaan 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit, diarröa ja astenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib halveneda dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

Kombinatsioonravi kohta trastusumaabiga on esitatud kõrvalnähud (kõik raskusastmed), mis ilmnesisid $\geq 10\%$ patsientidest. Kombinatsioonravi trastusumaabiga 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 ilmnesisid III faasi uuringus rinnanäärmevähi patsientidel, kel antratsükliinravi efekt puudus (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevaid kõrvaltoimeid:

Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, olles tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Sagedasemateks sümptomiteks olid punetus, lööve kaasneva sügelusega või ilma, pigistustunne rinnus, seljavalu, düspnoe, palavik ja külmatunne. Tõsiste reaktsioonidele olid iseloomulikud 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). Kerget 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 alajäsemetelt ja võib generaliseeruda kehakaalu tõusuga 3 kg võrra või rohkem. Vedelikupeetuse esinemissagedus ja raskusaste on kumuleeruvad (vt lõik 4.4).

Dotsetakseel 100 mg/m², monoteraapiana

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
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		
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	stomatit (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	alopeesia; nahareaktsioon (3./4. aste: 5,9%); küünte kahjustus (tõsine: 2,6%)		
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	müalgia (tõsine: 1,4%)	artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	vedelikupeetus (tõsine: 6,5%); asteenia (tõsine: 11,2%) valu	süstekoha reaktsioon; mittekardiaalne valu rindkeres (tõsine: 0,4%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (<5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (<4%); 3./4. astme ASAT-i tõus (<3%); 3./4. astme ALAT-i tõus (<2%)	

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Närvisüsteemi häired

Kõrvaltoimete pöördumise andmed on olemas 35,3% patsientide kohta, kellel tekkis neurotoksilisus pärast monoteraapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/m². 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/m² ja aja mediaan vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (kumulatiivse annuse mediaan 818,9 mg/m²) hilines mõõduka ja tõsise vedelikupeetuse algus võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan 489,7 mg/m²); sellest teatati mõnedel patsientidel ravi alguses.

Dotsetakseel 75 mg/m², monoterapiana

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioonid (3./4. aste: 5%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia (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	iiiveldus (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	alopeesia; nahareaktsioon (3./4. aste: 0,8%)	küünte kahjustus (tõsine: 0,8%)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		myalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia (tõsine: 12,4%); vedelikupeetus (tõsine: 0,8%); valu	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (<2%)

Dotsetakseel, 75 mg/m², kombinatsioonis doksorubitsiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
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	alopeesia; küünte kahjustus (tõsine: 0,4%); nahareaktsioon (mitte tõsine)		
Lihas-skeleti 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-i tõus (<1%); 3./4. astme ALAT-i tõus (<1%)

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis tsisplatiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
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-i tõus (1,3%)	3./4. astme ASAT-i tõus (0,5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (0,3%)

Dotsetakseel 100 mg/m², kombinatsioonis trastusumaabiga

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	alopeesia; erüteem; lööve; küünte kahjustus	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	müalgia; artralgia; valu jäsemetes; luuvalu, seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia; perifeerne turse; pürekia; väsimus; limaskestade põletik; valu; gripihaadne haigusseisund; rindkere valu; külmavärinad	letargia
Uuringud	kehakaalu tõus	

Südame häired

Kliiniliselt avaldunud südamepuudulikkust esines 2,2%-l dotsetakseeli ja trastusumaabi kombinatsioonravi saanud patsientidest võrreldes 0%-ga dotsetakseeli monoterapiaga korral. 64%-l dotsetakseeli ja trastusumaabi kombinatsioonravi saanud patsientidest ja 55%-l dotsetakseeli monoterapiat saanud patsientidest oli eelneva adjuvantravina manustatud antratsükliin.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli tõusnud patsientidel, kes said trastusumaabi 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 monoterapiaga annuses 100 mg/m² põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97% patsientidest, sellest 76%-l 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febriilse neutropeenia/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptini ja dotsetakseeliga (23% võrreldes 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis 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%)	pearinglus; 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	palmo-plantaarse 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; onühhholüüs (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%); püreksia (3./4. aste: 1%); väsimus/nõrkus (3./4. aste: 5%); perifeerne turse (3./4. aste: 1%)	letargia; valu
Uuringud		kehakaalu langus; 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (9%);

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon (3./4. aste: 3,3%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	neutropeenia (3./4. aste: 32%); aneemia (3./4. aste: 4,9%)	trombotsütopeenia (3./4. aste: 0,6%); febriilne neutropeenia
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 vatsakese funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		ninaverejooks (3./4. aste: 0%); düsnoe (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%); oksendamine (3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	alopeetsia; küünte kahjustus (mitte tõsine)	eksfoliativne 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%)	

Docefrez 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga rinnanäärmevähi adjuvantravis lümfisõlm-positiivsetel patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-negatiivsetel 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: 2,7%)		
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%)	Südame paispuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Õhetus (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (3./4. aste: 0%); Flebiit (3./4. aste: 0%)	Lümfiturse (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%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: <0,1%); Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)		
Lihase-skeleti ja sidekoe 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 tõus (3./4. aste: 0%); Kehakaalu langus (3./4. aste: 0,2%)	

Närvisüsteemi häired

83 patsiendist, kellel oli perifeerne sensoorne neuropaatia pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 12 patsiendil.

Südame häired

18 patsiendil 1276-st teatati südame paispuudulikkuse tekkest järelkontrolliperioodil.

Lümfisõlmpositiivsete

uurings (TAX 316) suri igas ravihaaras üks patsient südamepuudulikkuse tõttu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

736 patsiendist, kellel oli alopeetsia pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 25 patsiendil.

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

251 patsiendist, kellel oli amenorröa pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 140 patsiendil.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

112 patsiendist, kellel oli perifeerne turse pärast keemiaravi lõppu TAX 316 uuringus, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 18 patsiendil. Samas jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st, kellel see oli pärast keemiaravi lõppu GEICAM 9805 uuringus.

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

Järelkontrolli ajal, mediaankestusega 77 kuud tekkis äge leukeemia 1 patsiendil 532-st (0,2%), kellele manustati dotsetakseeli, doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidi GEICAM 9805 uuringus. Fluorouratsiili, doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga ravitud patsientide hulgas ei teatatud ühestki juhust. Kummagi ravirühma patsientidel ei diagnoositud ühtki müelodüsplastilise sündroomi juhtu.

Alljärgnevast 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)

	Ilma esmase G-CSF profülaktikata (n = 111) n (%)	Koos esmase G-CSF profülaktikaga (n = 421) n (%)
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)

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga mao adenokartsinoomi raviks

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	neutropeeniline infektsioon; infektsioon (3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia (3./4. aste: 20,9%); neutropeen (3./4. aste: 83,2%); trombotsütopeen (3./4. aste: 8,8%); febriilne neutropeen	
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%)	pearinglus (3./4. aste: 2,3%); perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)
Silma kahjustused		suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0%)
Kõrva ja labürindi kahjustused		kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)
Südame häired		arütmia (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	alopecia (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%)	

Vere ja lümfisüsteemi häired

Febriilne neutropeen tekkis 17,2% patsientidest ja neutropeeniline infektsioon 13,5% patsientidest, sõltumata G-CSF-i manustamisest. G-CSF-i manustati sekundaarseks profülaktikaks 19,3% patsientidele (10,7% tsüklitest). Febriilne neutropeen 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).

Dotsetakseel 75 mg/m², kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks

- Induktsioon kemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon (3./4. aste: 6,3%); neutropeeniline infektsioon		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (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	alopeesia (3./4. aste: 10,9%)	sügelev lööve; naha kuivus; naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Lihas-skeleti, sidekoe ja luukahjustused		müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	letargia (3./4. aste: 3,4%); pürektsia (3./4. aste: 0,6%); vedelikupeetus; ödeem		
Uuringud		kehakaalu tõus	

- Induktsioon kemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon (3./4. aste: 3,6%)	neutropeeniline infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (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		suurenunud pisaraeritus	konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)		
Südame häired		arütmia (3./4. aste: 2,0%)	
Vaskulaarsed häired			venoossed häired

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	iiiveldus (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	
Lihas-skeleti, 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 langus		kehakaalu tõus

Turustamisjärgne kogemus

Hea- ja pahaloomulised kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)

Väga harva on teatatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi tekkest seoses dotsetakseeli kasutamisega kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumide ja/või kiiritusraviga.

Vere ja lümfisüsteemi häired

On registreeritud lüüdi 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.

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.

Kõrva ja labürindi kahjustused

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

Südame häired

Harva on teatatud müokardi infarktist.

Vaskulaarsed häired

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harva on teatatud ägedast respiratoorsest distress-sündroomist, interstitsiaarsest pneumooniast ja pulmonaarsest fibroosist. Harva on teatatud radiatsioonpneumoniidi tekkest patsientidel, kes saavad samaaegset kiiritusravi.

Seedetrakti häired

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva esinenud dehüdratsiooni, seedetrakti perforatsiooni, isheemilist koliiti, koliiti ja neutropeenilist enterokoliiti. 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

Väga harva on dotsetakseeli manustamisel tekkinud naha erütematoosluupus ja bulloossed lööbed, nagu multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

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-i niipea, kui üleannustamine avastatakse. Vajadusel rakendada vastavat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: taksaanid, ATC-kood: L01CD 02

Prekliinilised andmed

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib, soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse mikrotuubulitesse ja inhibeerides nende eraldumist, põhjustades vaba tubuliini olulise vähenemise.

Dotsetakseeli sidumine mikrotuubulitesse ei muuda protofilamentide arvu. *In vitro* on näidatud, et dotsetakseel katkestab mikrotubulaarse võrgustiku rakkudes, mis on eluliselt vajalikud raku mitotoiliste ja interfaasi funktsioonide jaoks.

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese kasvajakrakkude suhtes ning samuti inimese värskelt väljalõigatud kasvajakrakkude 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 rakutsüklilist sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvajakavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugele arenenud siirdatud kasvajate suhtes.

Kliinilised andmed

Rinnanäärme vähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnaäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnaäärmevähiga adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS $\geq 80\%$ ja vanus on 18...70 a. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmehaiguse alusel (1...3, 4+), jagati 1491 patsienti juhuvaliku käigus 2 ravihaara: TAC-ravihaar, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m² 1 tund pärast doksorubiitsiini annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annuses 500mg/m², või FAC-ravihaar, kellele manustati doksorubiitsiini annuses 50 mg/m² ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m². Mõlemas raviskeemis oli 6 ravitsükli 3-nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise infusioonina, 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 antibiootiliselt 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 kemoteraapia ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas kuni viie aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC-ravihaaras ja 72% patsientidest FAC-ravihaaras. Pärast 55-kuulist jälgimisperioodi teostati vaheanalüüs, mis näitas oluliselt pikemat haigusvaba elulemust TAC-ravihaaras FAC-ga võrreldes. 5 aasta jooksul oli relapside esinemissagedus TAC-ravihaaras 25%, mis on oluliselt madalam kui 32% FAC-ravihaaras (st absoluutse riski vähenemine 7%, $p = 0,001$). 5 aasta üldine elulemus TAC-ravihaaras oli 87%, mis on oluliselt suurem kui 81% FAC-ravihaaras (st surma absoluutse riski vähenemine 6%, $p = 0,008$). 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 =
Lümfisõlmehaiguse haigus							
Üldine	745	0,72	0,59–0,88	0,001	0,70	0,53–0,91	0,008
1–3	467	0,61	0,46–0,82	0,0009	0,45	0,29–0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63–1,08	0,17	0,94	0,66–1,33	0,72

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

Vaheanalüüsis jäi TAC-i kasulikkus tõestamata 4 ja enama lümfisõlmehaigusega patsientidel (37% populatsioonist). Positiivne efekt on ilmselt vähem väljendunud kui patsientidel 1... 3 lümfisõlmehaigusega. Vaheanalüüsi põhjal jäi 4 ja enama lümfisõlmehaigusega patsientide puhul kasu/riski suhe sedastamata.

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

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

1060 patsienti, kellel oli opereeritav, lümfisõlm-negatiivne 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 dotsetakseeli'ga annuses 75 mg/m^2 , manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini 50 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m^2 (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubitsiiniga annuses 50 mg/m^2 , koos järgneva fluorouratsiiliga 500 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidiga 500 mg/m^2 (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. Dotsetakseeli't manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmane 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.

Jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 77 kuud. TAC ravihaara patsientidel oli haigusvaba elulemus 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; $p=0,01$). Üldine elulemus (OS) oli TAC ravihaaras samuti pikem. TAC-ravi saanud patsientide surma risk langes 24% FAC-ravi saanutega võrreldes (riskide suhe = 0,76; 95% CI: 0,46-1,26; $p=0,29$). OS jaotumine 2 rühma vahel ei olnud siiski oluliselt erinev.

TAC-ravi saanud patsientide alarühmi analüüsiti eelnevalt määratletud prognostiliste faktorite alusel (vt allolev tabel)

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

Patsientide alarühm	Patsientide arv TAC rühmas	Haigusvaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0.68	0.49-0.93
1. vanusekategooria			
<50 aastat	260	0.67	0.43-1.05
≥50 aastat	279	0.67	0.43-1.05
2. vanusekategooria			
<35 aastat	42	0.31	0.11-0.89
≥35 aastat	497	0.73	0.52-1.01
Hormonaalne retseptorstaatus			
Negatiivne	195	0.7	0.45-1.1
Positiivne	344	0.62	0.4-0.97
Tuumori suurus			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histoloogiline diferentseerumisaste			
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
Seisund menopausi alusel			
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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riskide suhe (TAC/FAC) (95% CI)	p-väärtus
Alagrupid				
Vastab keemiaravi suhtelisele näidustusele ^a				
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 = progesteronireseptor

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

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

Monoteraapia Docefrez

Dotsetakseeliga annuses 100 mg/m² iga 3 nädala järel on lõpetatud kaks randomiseeritud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antratsükliinraviga metastaatilise rinnanäärme kartsinoomiga patsienti.

Patsientidel, kelle ravi alküüliva ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m² iga 3 nädala järel). Üldist elumust (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 mg/m² iga 6 nädala järel 6 mg/m² 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 elumust (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 paljukeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoteraapiat ja paklitakseeli kaugele arenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoteraapia dotsetakseeli annuses 100 mg/m² 1-tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses 175 mg/m² 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 elumuse mediaanväärtust (15,3 kuud vs 12,7 kuud, $p = 0,03$).

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

Docefrez kombinatsioonis doksorubitsiiniga

Doksorubitsiini (50 mg/m²) ja dotsetakseeli (75 mg/m²) kombinatsioon (AT-raviharu) *versus* doksorubitsiini (60 mg/m²) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m²) kombinatsiooniga (AC-raviharu) on läbi viidud üks suur randomiseeritud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitte ravitud metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati ühel päeval iga kolme nädala järel.

- Progressioonivaba elumust (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%), febrilist 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: kongestiivset südamepuudulikkust (3,8% vs 2,8%), absoluutset LVEF-i langust $\geq 20\%$ (13,1% vs 6,1%), absoluutset

LVEF-i langust $\geq 30\%$ (6,2% vs 1,1%). Toksilist surma esines AT-harus (kongestiivne südamepuudulikkus) ühel korral ning AC-harus neljal korral (1 septiline šokk ja 3 kongestiivset südamepuudulikkust).

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

Docefrez kombinatsioonis trastusumaabiga

Dotsetakseeli ja trastusumaabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt kemoterapiat mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravihaara, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m^2) monoterapiana või kombinatsioonis trastusumaabiga. Dotsetakseeli ja trastusumaabi 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* hübridisatsioonmeetodit (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 trastusumaabiga ¹ n = 92	Dotsetakseel ¹ n = 94
Ravivastus (95% RI)	61% (50–71)	34% (25–45)
Ravivastuse kestus (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)
Elulemus (mediaan, kuudes) (95% CI)	30,5 ² (26,8–ne)	22,1 ² (17,6–28,9)

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

¹Kaasatud kõik patsiendid ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*)

² Hinnanguline keskmine elulemus

Docefrez kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kasutamist 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^2 ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m^2 kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane paus). 256 patsienti said dotsetakseeli (100 mg/m^2 ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoterapiana. 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 kemoteraapiaga ravitud patsiendid, kas radioteraapiaga 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/m² dotsetakseeli grupis võrreldes prima toetava raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m² dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini (p <0,01), analgeetikume (p <0,01), teiste haigustega seotud medikamente (p = 0,06) kasutavaid ja radioteraapiaga 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.

Docetaxel ja platiinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel

III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB või IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks kemoteraapiat. Patsiendid randomiseeriti kas 75 mg/m² dotsetakseeli (T) 1-tunnise infusioonina, millele järgnes kohe 75 mg/m² tsisplatiini (Cis) 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); 75 mg/m² dotsetakseeli 1-tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või 25 mg/m² vinorelbini (V) 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes 100 mg/m² tsisplatiini 1. päeval, tsükli korrati 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)			
Keskmine elulemus (kuud)	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]
Keskmine aeg progresseerumiseni (nädalat)	22,0	23,0	Riskimäär: 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

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel on hinnatud randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kokku 1006 patsienti, KPS ≥ 60 , randomiseeriti järgmistesse ravigruppidesse:

- 75 mg/m² dotsetakseeli kord 3 nädala järel, 10 tsükli,
- 30 mg/m² dotsetakseeli manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6-nädalase tsükli jooksul, 5 tsükli,
- 12 mg/m² mitoksantrooni kord 3 nädala järel, 10 tsükli.

Kõiki 3 raviskeemi manustati pidevalt kombinatsioonis 5 mg prednisooni või prednisolooniga 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 pikenemine statistiliselt oluline võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ja kontrollgrupis on kokku võetud järgnevas tabelis:

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel kord 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon kord 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)
Riskimäär	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-väärtus [†] *	0,0094	0,3624	--
Patsientide arv PSA**	291	282	300
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 Valu	153	154	157
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 Tuumori	141	134	137
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	--

[†]Stratijitseeritud log test

*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

**PSA: Prostata-Spetsiifiline Antigeen

Toetudes fakte, 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.

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaalliidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud kemoteraapiat metastaatilise haiguse raviks, hinnati paljukeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. 445 patsienti, kelle KPS > 70, said raviks kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m² 1. päeval, kombinatsioonis tsisplatiiniga (C) 75 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiiliga (F) 750 mg/m² päevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiili 1000 mg/m² päevas 5 päeva. Ravitsükli kestus TCF ravihaaras oli 3 nädalat ja CF ravihaaras 4 nädalat. Manustatud ravitsüklike 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 elulemuskestus oli oluliselt ($p = 0,0201$) pikem TCF ravihaaras, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on alljärgnevas tabelis:

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 log test

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 võrrelduna CF ravihaara patsientidega.

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb radioteraapia (TAX 323)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna sarvrakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 323). 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/m² dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m² päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahe tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine $\geq 25\%$). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast kemoteraapiat said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioteraapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m²

ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahe tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine $\geq 25\%$). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast kemoteraapiat said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhiste (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapärase 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 kemoteraapiat, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravihaara patsiendid said antibiootiliselt 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%, $p = 0,0128$. Efekttiivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis + 5-FU^ˆ n = 177	Cis + 5-FU n = 181
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 kemoteraapiale (%) (95% CI)	67,8 (60,4...74,6)	53,6 (46,0...61,0)
***p-väärtus	0,006	
Parim üldine ravivastus uuringuravile [kemoteraapia ± kiiritusravi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1...78,8)	58,6 (51,0...65,8)
***p-väärtus	0,006	
Kemoteraapia ± radioteraapiaga 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)

** Logrank test

***Hii-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 adekvaatsale valu ravile.

- Induktsioon kemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna sarvrakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises 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 mg/m^2 dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 1000 mg/m^2 päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korraliti 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 mg/m^2 päevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m^2 päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korraliti 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 kemoterapia 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 fraktsioneerimist (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, usaldusmäär (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 $p = 0,004$.

Efektiivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Keskmine elulemus (kuud) (95% CI)	70,6 (49,0...NA)	30,1 (20,9...51,5)
Parim üldine ravivastus (CR +PR) kemoterapiale (%) (95% CI) ***p-väärtus	71,8 (65,8...77,2)	64,2 (57,9...70,2)
	0,070	
Parim üldine ravivastus (CR + PR) uuringuravile [kemoterapia +/- kemoradioterapia] (%) (95% CI) ***p-väärtus	76,5 (70,8...81,5)	71,5 (65,5...77,1)
	0,209	

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

* kohandamata logrank test ** kohandamata logrank test, pole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

***Chi-ruut test, pole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

NA - pole kohaldatav

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel 20...115 mg/m² ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas kolmeosalise farmakokineetilise mudeliga α , β ja γ faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast. 100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma kõrgtase 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/m² ja 113 l. Kogu keha kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli umbes 50%. Dotsetakseel on plasmavalkudega seotud enam kui 95% ulatuses.

Kolmel vähipatsiendil on läbi viidud uuring ¹⁴C-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 aineist. 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.

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. Väikesel arvul patsientidel (n = 23), kelle kliiniliste keemiliste analüüsides 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).

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

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

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.

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

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

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

Lahusti:

etanol, veevaba

Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

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

Mitte kasutada PVC-aparaate või -seadmeid. Docefrez ei ühildu PVC-aparaatide või -seadmetega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal:

24 kuud

Kasutamiskõlblikuks muudetud lahus

Kasutamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 24 mg/ml dotsetakseeli ja seda tuleks kasutada vahetult valmistamise järel.

Kasutamiskõlblikuks muudetud lahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on olnud 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka alla 25°C; infusiooni lõpplahus säilib temperatuuril alla 25°C 4 tundi. Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleks kasutamiskõlblikuks muudetud lahust kasutada viivitamata. Kui seda viivitamata ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegsete säilitamisaegade ja kasutuseelsete tingimuste eest; harilikult on see alla 24h ja temperatuuril 2°C...8°C, v.a juhul, kui kasutuskõlblikuks muutmine ja täiendav lahjendamine on toimunud kontrollitud ja tõendatud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis ereda valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Docefrez 80 mg pulber ja infusioonilahuse kontsentratsioon ja lahusti

Pulbriviaal:

15 ml värvitu I-tüüpi klaasviaal halli bromobutüülkummist punniga ja plommitud veripunase eemaldatava alumiiniumkorgiga.

Lahusti viaal:

5 ml värvitu 1-tüüpi klaasviaal halli bromobutüülkummist punniga ja plommitud pruuni eemaldatava alumiiniumtihendiga korgiga.

Iga pakendi sisu:

- üks ühekordse annusega pulbriviaal 80 mg dotsetakseeliga (pluss 18% ületäide): 94,4 mg) ja
- üks ühekordse annusega lahustiviaal 1 ml Docefrezi lahusega (35,4% (kaal kaalus) etanool polüsorbaadis 80) .

Ületäited on lisatud tagamaks seda, et pärast lahjendamist kaasasoleva lahustiviaali sisuga võiks kasutamiskõlblikuks muudetud kontsentratsiooni minimaalselt ekstrahitud koguse (sisaldades vastavalt 20 mg või 80 mg dotsetakseeli) viaalist eemaldada.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt tsütotoksiliste ainetega peaks olema dotsetakseeli lahuste valmistamisel ettevaatlik. Alati tuleks kasutada sobivat aseptilist meetodikat.

Kui dotsetakseeli pulber, kasutuskõlblikuks muudetud kontsentratsioon või infusioonilahus peaksid sattuma nahale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui dotsetakseeli pulber, kasutuskõlblikuks muudetud kontsentratsioon või infusioonilahus peaksid sattuma limaskestale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta veega.

Nii kasutuskõlblikuks muudetud kontsentratsioon kui ka infusioonilahus tuleks enne kasutamist üle vaadata. Sadet sisaldavatest lahustest tuleks loobuda.

Mitte kasutada PVC-aparaate või seadmeid. Docefrez ei ühildu PVC-aparaatide või -seadmetega.

Docefrez-pulber ning infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti on üksnes ühekordseks kasutamiseks.

Kasutuskõlblikuks muutmise juhised

Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui üht viaali. Nt 140 mg dotsetakseeli jaoks on vaja üht 80 mg pakki ja kolme 20 mg pakki. Vajalik arv Docefrez-pulbri viaalidel tuleks lasta jõuda toatemperatuurini (15-25 °C) 5 minutiks.

Nõelaga süstla abil tuleb kogu Docefrez-lahusti õige viaali kogu sisu tõmmata süstlasse ja tühjendada see vastavatesse Docefrez-pulbri viaalidesse.

Pulbri täielikuks lahustamiseks tugevasti loksutada (pulber lahustub vähem kui 90 sekundi jooksul).

Kasutamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 24 mg/ml dotsetakseeli ja seda tuleks kasutada vahetult valmistamise järel.

Infusioonilahuse valmistamine Pärast kasutuskõlblikuks muutmist koosneb iga viaal ekstraktitavast kontsentraadikogusest (u. 3,36 ml), mis vastab u. 80 mg dotsetakseelile.

Kontsentraadi kogus (24 mg/ml dotsetakseeli), mis vastab patsiendi vajalikule annusele (mg), tuleks eemaldada (sobivast viaalide arvust) nõelaga varustatud gradueeritud süstalde abil.

See kontsentraadi kogus tuleks süstida 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 50 mg/ml (5%) glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust.

Kui vajalik annus ületab 200 mg dotsetakseeli, tuleks kasutada suurema mahuga infusioonialust, et lõplikus infusioonilahuses mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

Lahuse segamiseks raputada käsitsi infusioonikotti või pudelit.

Manustamisviis

Dotsetakseeli infusioonilahust tuleks kasutada 4h jooksul ja aseptiliselt manustada 1-tunnise infusioonina toatemperatuuril ja tavapärastel valgustingimustel.

Kasutuselt kõrvaldamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

tel: +31-23-5685501

faks: +31-23-5685505

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/630/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 10 mai 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

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

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav

- **MUUD TINGIMUSED**

Ohutusseire süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelevalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud versioonis 6, kuupäevaga Jaanuar 2010, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava

Ei ole kohaldatav.

Taotlus tugineb võrdlusravimile, mille suhtes ei ole tuvastatud riskivähendusmeetmeid nõudvaid ohutusprobleeme.

Perioodilised ajakohastatavad ohutusaruanded

Perioodiliste ajakohastatavate ohutusaruannete esitamise ajakava peab järgima võrdlusravimi perioodiliste ajakohastatavate ohutusaruannete ajakava.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 20 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docefrez 20 mg pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks
Dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Igas üheannuselises pulbrivialis on 20 mg dotsetakseeli (anhüdroosne). Pärast valmistamist sisaldab 1 ml kontsentradi 24 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Lahusti:

Polüisorbaat 80 ja etanool, anhüdroosne

Lisateavet leiate pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks

1 vial pulbriga

1 vial lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne kasutamist lahjendada. **Mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Veenisiseseks kasutamiseks, pärast valmistamist ja lahjendamist.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis ereda valguse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/630/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks vastu võetud.

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

Pulbri viaali etikett 20 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Docefrez 20 mg pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks
Dotsetakseel
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahjendada.
Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg dotsetakseel (anhüdroosne)
Pärast valmistamist sisaldab 1 ml kontsentrati 24 mg dotsetakseeli (anhüdrooset).

6. MUU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

TSÜTOTOKSILINE

Erihoiatused ravimi käsitlemiseks.

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

Docefrez 20 mg lahusti viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

LAHUSTI Docefrez 20 mg jaoks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml (35,4 mahuprotsenti etanooli polüsorbaadis 80)

6. MUU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 80 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docefrez 80 mg, pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks
Dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Igas üheannuselises pulbrivialis on 80 mg dotsetakseeli (anhüdroosne). Pärast valmistamist sisaldab 1 ml kontsentraati 24 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Lahusti:

Polüsorbaat 80 ja etanool, anhüdroosne

Lisateavet leiate pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks

1 vial pulbriga

1 vial lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne kasutamist lahjendada. **Mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Veenisiseseks kasutamiseks, pärast valmistamist ja lahjendamist.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

Erihoiatused ravimi käsitlemiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis ereda valguse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/10/630/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks vastu võetud.

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

Pulbri viaali etikett 80 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Docefrez 80 mg pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks
Dotsetakseel
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

80 mg dotsetakseel (anhüdroosne)
Pärast valmistamist sisaldab 1 ml kontsentrati 24 mg dotsetakseeli (anhüdrooset).

6. MUU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

TSÜTOTOKSILINE
Erihoiatused ravimi käsitlemiseks.

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

Lahusti viaali etikett, Docefrez 80 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti Docefrez 80 mg jaoks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 ml (35,4 mahuprotsenti etanooli polüsorbaadis 80)

6. MUU

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
DOCEFREZ 20 mg kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks
dotsetakseel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või haiglaapteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Docefrez ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docefrezi kasutamist
3. Kuidas Docefrezi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docefrezi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DOCEFREZ JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Docefrezi toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine, mis kuulub taksaanideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Docefrezi kasutatakse eraldi või kombinatsioonis teiste ravimitega järgmist tüüpi vähkkasvajate raviks:

- kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastutsumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga;
- varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis või ilma on levinud lümfisõlmedesse, kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga;
- mitteväikeserakulise kopsuvähi raviks kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga;
- eesnäärmevähi raviks kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga;
- metastaseerunud maovähi raviks kombinatsioonis tsisplatiini ja 5- fluorouratsiiliga;
- pea ja kaelapiirkonna vähi raviks kombinatsioonis tsisplatiini ja 5- fluorouratsiiliga.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DOCEFREZI KASUTAMIST

Ärge kasutage Docefrezi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või Docefrezi mõne koostisosa suhtes.
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- kui teil on raske maksahaigus.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Docefrez

Öelge oma arstile, kui teil on:

- südamehaigus
- maksahaigus
- neeruhaigus

Enne Docefrezi iga annuse manustamist tehakse teile vereproovid, et kontrollida, kas teie vererakkude arv ning maksafunktsioon on piisavalt head.

Üks päev enne Docefrezi manustamist palutakse teil võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasooni sisaldavaid ravimeid, ning nende võtmist tuleb jätkata veel üks või kaks päeva, et

minimeerida Docefrez'i infusiooniga seonduvate teatud kõrvaltoimete riski, eriti allergiliste reaktsioonide ja vedelikupeetuse (käte, jalgade turse või kaalutõus) riski.

Ravi ajal võidakse teile anda ravimeid, mis säilitavad teie vererakkude arvu.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või õde, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti öelge oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest:

- ritonavir ja muud proteaaside inhibiitorid, mida kasutatakse HIV-infektsiooni ja AIDS-i ravis,
- ketokonasool ja itrakonasool, mida kasutatakse seennakkuste ravis,
- tsüklosporiin, mida kasutatakse immuunsüsteemi allasurumiseks (nt pärast siirdamisi),
- erütromütsiin (bakternakkuste raviks kasutatav antibiootikum).

Rasedus

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu arstiga.

Docefrez'i EI TOHI manustada, kui te olete rase või planeerite rasedaks jääda, kui teie arst ei ole öelnud teisiti.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ning teil tuleb kasutada usaldusväärseid meetodeid rasestumise vältimiseks, kuna Docefrez võib olla lootele kahjulik. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest koheselt oma arsti informeerida.

Kui olete mees ja teid ravitakse Docefreziga, on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi ning uurida enne ravi algust sperma säilitamise võimalusi, sest dotsetakseel võib mõjutada meeste viljakust.

Imetamine

Ravi ajal Docefreziga EI TOHI te last rinnaga toita.

Kui te kaalute rasestumist või lapse imetamist, pidage esmalt nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Docefrez'i toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. Ravim võib põhjustada pearinglust, väsimust ja minestustunnet ning kui need kõrvaltoimed teil tekivad, ei tohi te autot juhtida ega masinaid kasutada.

Oluline teave mõningate Docefrez'i koostisainete kohta

Lahusti sisaldab väikestes kogustes etanooli (alkoholi), vähem kui 100 mg annuse kohta.

3. KUIDAS DOCEFREZI KASUTADA

Teie arst arvutab teie jaoks annuse sõltuvalt teie keha pindalast ruutmeetrites (sõltub kaalust ja pikkusest) ja teie üldseisundist.

Docefrez'i manustab teile haiglas meedik. Seda manustatakse veeni tilguti (veenisisene infusioon) abil umbes ühe tunni jooksul. Tavaliselt manustatakse Docefrez'i infusiooni kord kolme nädala jooksul.

Teie arst võib muuta annust ja/või manustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüsides tulemustest, üldseisundist ja teatud kõrvaltoimete esinemisest. Öelge oma arstile või õele, kui teil tekib palavik,

kõhulahtisus, suuhaavandid, tuimustunne või torkiv tunne.

Teie arst võib teile määrata Docefreziga ravi ajal või enne seda teisi ravimeid:

- et vähendada allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (ravieelselt suukaudsete kortikosteroididega, nt deksametasooniga),
- luuüdi stimuleerimiseks, et toodetaks rohkem vererakke (nt filgrastiim).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või õega.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

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

Kõrvaltoimed võivad esineda teatud sagedusega (määratletud allpool).

- Väga sage: tekib rohkem kui 1-l kasutajal 10-st
- Sage: tekib 1-l kuni 10-l kasutajal 100-st
- Aeg-ajalt: tekib 1-l kuni 10-l kasutajal 1 000-st
- Hary: tekib 1-l kuni 10-l kasutajal 10 000-st
- Väga hary: tekib vähem kui 1-l kasutajal 10 000-st
- Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Üksi manustatava Docefrezi kõige sagedasem kõrvaltoime on punaliblede või valgeliblede arvu vähendamine, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, suuhaavandid, kõhulahtisus ja väsimus (kõik esinevad väga sageli).

Öelge oma arstile või õele kohe infusiooni ajal või vahetult pärast seda, kui panete tähele mõnda järgmistest allergilise reaktsiooni sümptomitest (esinevad väga sageli):

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

Muud väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

- palavik*: öelge kohe oma arstile või õele
- nakkused, sh kopsupõletik ja veremürgitus
- punaliblede arvu vähenemine (aneemia, mille sümptomiteks on kahvatus, nõrkus)
- valgeliblede arvu vähenemine (võib teid nakkustele vastuvõtlikumaks teha)
- trombotsüütide arvu vähenemine (ootamatute verejooksude riski suurenemine)
- allergilised reaktsioonid (vt ülalpool)
- peavalu*, unetus*
- tuimustunne või torkimistunne, maitsehäired (närvikahjustusest)
- valu lihastes või liigestes
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmades
- turse, mida põhjustab vedeliku liikumine lümfisõlmedest ebatavalistesse kohtadesse
- käte, jalgade, jalalabade turse
- õhupuudus, köha*
- nina tilkumine või nohu; kurgu ja nina limaskesta põletik*
- ninaverejooks
- suuhaavandid
- iiveldus, oksendamine, seedehäired*, kõhuvalu*
- kõhulahtisus, kõhukinnisus*

- juuste väljalangemine
- peopesade või jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (see võib tekkida ka käsivartel, näol või kehal)*
- küünte värvimuutus*, küünte loksumine
- lihaste tundlikkus ja valu; seljavalu, luuvalu*
- menstruaaltsükli muutumine või puudumine*
- väsimus, valu, gripisarnased sümptomid*
- isu kadu (anoreksia), kaalutõus või -kaotus*

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

- suuõõne seeninfektsioonid (suu kandidiaas)
- dehüdratsioon
- pearinglus, kuulmishäire
- vererõhulangus (hüpotensioon), südamepuudulikkus; südame rütmihäire (arütmia)
- suukuivus, valu või raskus neelamisel, söögitoru põletik (ösofagiit)
- verejooks
- maksaensüümide sisalduse tõus (vereanalüüsides)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- minestamine
- nahareaktsioonid, veenipõletik või turse süstekohal
- jämesoolepõletik, peensoolepõletik, soolemulgustus
- verehüübed.

Kui Docefrezi manustatakse koos muude vähivastaste ravimitega, võib mõnede kõrvaltoimete sagedus või raskusaste suureneda. Tärniga „*” märgitud kõrvaltoimed tekkisid juhul, kui Docefrezi manustati koos mõne muu ravimiga.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või õele.

5. KUIDAS DOCEFREZI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Docefrezi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C... 8 °C).

Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis ereda valguse eest kaitstult.

Valmistatud lahust tuleb kasutada kohe pärast valmistamist.

Valmistatud lahus on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 8 tundi, kui seda säilitatakse kas temperatuuril 2 °C... 8 °C või temperatuuril alla 25 °C, ja lõplik infusioonilahus toatemperatuuril 4 tundi.

Temperatuuril alla 25 °C hoitud infusioonilahust tuleb kasutada 4 tunni jooksul.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Docefrez sisaldab

Toimeaine on dotsetakseel.

Docefrez 20 mg pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks. Iga viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli (anhüdroosne). Pärast valmistamist sisaldab 1 ml kontsentradi 24 mg dotseakseeli.

Lahusti sisaldab 35,4 massiprotsenti etanooli ja polüsorbaat 80.

Kuidas Docefrez välja näeb ja pakendi sisu

Docefrez 20 mg pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.

Viaal pulbriga: Docefrez on valge lüofiliseeritud pulber, mida tarnitakse läbipaistvas klaasviaalis, millel on hall lateksit mittesisaldav kummikork ja roheline alumiiniumkate.

Lahusti viaal: 1 ml läbipaistvat värvitut lahust klaasviaalis, millel on hall lateksit mittesisaldav kummikork ja sinine alumiiniumkate.

Igas pakendis on: 1 viaal pulbriga ja 1 viaal lahustiga.

Müügiloo hoidja ja tootja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tel. +31 (0)23 568 5501

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Infoleht on viimati koostõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

KASUTUSJUHI

DOCEFREZ 20 mg INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAAT JA DOCEFREZ LAHUSTI

On ülimalt oluline, et te enne Docefrez eellahuse või infusioonilahuse valmistamist käesolevad kasutusjuhised täies mahus hoolikalt läbi loeksite.

1. SPETSIFIKATSIOON

Docefrez 20 mg pulber on valge kuni tuhmvalge lüofiliseeritud pulber, mis sisaldab 20 mg (lisaks 22%: 24,4 mg) dotsetakseeli (anhüdroosne). Docefrezi lahusti on 35,4 massiprotsenti etanooli (anhüdroosne) polüsorbaat 80-s. Pärast valmistamist sisaldab 1 ml kontsentrati 24 mg dotsetakseeli.

2. PAKEND

Docefrezi tarnitakse üheannuseliste viaalidena.

Iga Docefrez 20 mg pulbri infusioonilahuse kontsentrati pakk sisaldab ühte üheannuselist dotsetakseeli (anhüdroosne) viaali (20 mg, millele vastab 24,4 mg lüofiliseeritud pulbrit) ja vastav üheannuseline viaal 1 ml lahustiga, mis koosneb 35,4 massiprotsendist etanoolist (anhüdroosne) polüsorbaat 80-s).

Lisakogus tagab, et pärast lahendamist kogu Docefrezi viaaliga kaasas olevas viaalis sisalduva lahusega on minimaalselt valmistatud lahust, mille 0,84 ml sisaldab 20 mg dotsetakseeli (anhüdroosne).

Docefrezi viaale tuleb säilitada külmkapis. Mitte külmutada. Docefrezi ei tohi kasutada pärast pakendil ja viaalidel näidatud kõlblikkusaja lõppu.

2.1 Docefrez 20 mg pulbriga viaalid

Docefrez 20 mg pulber infusioonilahuse kontsentrati valmistamiseks

- Docefrez 20 mg viaal sisaldab valget kuni tuhmvalget lüofiliseeritud pulbrit, mis on 5 ml torukujulises värvitus klaasviaalis 20 mm halli kummikorgiga, mis on kinnitatud tumerohelise äratõmmatava alumiiniumkattega.
- Iga Docefrez 20 mg viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli (anhüdroosne) (lisaks 22% täitmiseks: 24,4 mg dotsetakseeli).

2.2 Docefrez 20 mg lahustiga viaalid

Docefrezi lahustiks on 35,4 massiprotsenti etanooli polüsorbaat 80-s.

Lahusti Docefrez 20 mg pulbrile infusioonilahuse kontsentrati valmistamiseks

- Docefrez 20 mg lahusti viaal on 1 ml värvitu torukujuline 1. tüüpi klaasist viaal 20 mm, millel on hall bromobutüülkummist kork, mis on kinnitatud 20 mm tumesinise äratõmmatava alumiiniumkattega.
- Iga Docefrez 20 mg lahusti viaal sisaldab 1 ml 35,4 massiprotsenti etanooli polüsorbaat 80-s.

Lisakogus tagab selle, et kui komplektis olev lahusti viaal kogu mahus lisada, sisaldaks viaali sisust valmistatud kontsentradi kogus 20 mg või 80 mg dotsetakseeli.

3. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

Docefrez on kasvajatevastane aine, mille käsitlemisel ning lahuste valmistamisel tuleb sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega olla ettevaatlik ja tähelepanelik. Soovitatav on kasutada kindaid.

Kui Docefrez kontsentraat, eellahus või infusioonilahus satub nahale, tuleb see viivitamatult ning hoolikalt seebi ja veega maha pesta. Kui Docefrez kontsentraat, eellahus või infusioonilahus satub limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

4. ETTEVALMISTUSED INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

Ärge kasutage ühtegi PVC-st instrumenti ega seadet. Docefrez ei sobi PVC-st instrumentide ega seadmetega.

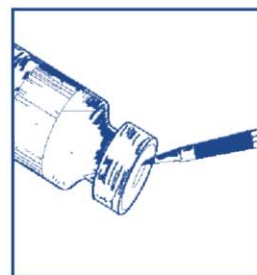
Docefrez pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

4.1 Docefrez eellahuse (dotsetakseeli 10 mg/ml) valmistamine:

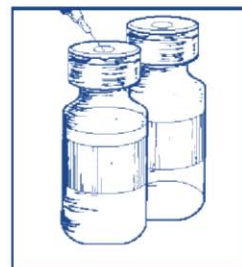
4.1.1 Kui viaale säilitatakse külmkapis, võtke vajalik kogus Docefrez karpe välja ja laske neil 5 minutit toatemperatuuril (kuni 25 °C) seista.



4.1.2 Tõmmake nõelaga süstla abil kogu Docefrez lahusti viaali sisu aseptiliselt süstlasse, seejuures osaliselt viaali kallutades



4.1.3 Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docefrez viaali.

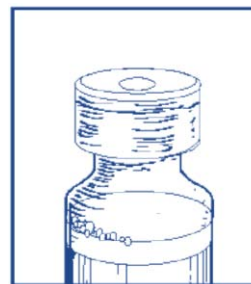


4.1.4 Eemaldage süstal ja nõel ning raputage korralikult pulbri täieliku lahustumiseni.



4.1.5 Laske eelvalmistatud pudelil 5 minutit toatemperatuuril (alla 25 °C) seista ja kontrollige seejärel, et lahus on homogeenne ja selge.

Eelvalmistatud lahus sisaldab umbes 24 mg/ml dotsetakseeli ja see tuleb ära kasutada kohe pärast valmistamist. On tõestatud, et eelsegatud lahus säilitab keemilise ja füüsilise stabiilsuse kuni 8 tundi jooksul, kui seda hoiustatakse temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või toatemperatuuril (alla 25 °C).

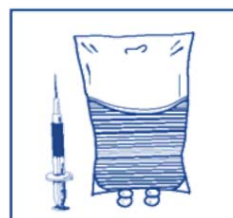


4.2 Infusioonilahuse valmistamine

4.2.1 Patsiendile vajaliku doosi saamiseks võib vaja minna rohkem kui üks pudel eelvalmistatud lahust. Võttes aluseks patsiendile vajaliku doosi mg-des, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstaldega vajalik kogus aseptiliselt välja sobivast arvust eelvalmistatud lahustest. Näiteks 140 mg dotsetakseeli doosi jaoks läheb vaja ühte 80 mg ja kolme 20 mg pakki. Eelvalmistatud lahus sisaldab dotsetakseeli ~ 24 mg/ml, mis vastab umbes 20 mg / 0,84 ml ja 80 mg / 3,36 ml väljavõetavale mahule.



4.2.2 Süstige vajalik eellahuse kogus 250 ml infusioonikotti või – pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 200 mg dotsetakseeli, kasutage suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.



4.2.3 Segage infusioonilahus infusioonikotti või pudelit käsitsi pööravate liigutustega.



4.2.4 Docefrez infusioonilahus tuleb manustada patsiendile aseptiliselt intravenoosselt 4 tunni jooksul peale valmistamist ühetunnise infusioonina toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja normaalses valgustingimustes.

4.2.5 Sarnaselt kõigi teiste parenteraalsete toodetega tuleb Docefrez eellahust ja infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning mitte kasutada lahuseid, mis sisaldavad setet.



5. HÄVITAMINE

Kõik materjalid, mida on kasutatud lahustamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt kehtivatele standardprotseduuridele.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
DOCEFREZ 80 mg kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks
dotsetakseel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või haiglaapteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Docefrez ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docefrezi kasutamist
3. Kuidas Docefrezi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docefrezi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DOCEFREZ JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Docefrezi toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine, mis kuulub taksaanideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Docefrezi kasutatakse eraldi või kombinatsioonis teiste ravimitega järgmist tüüpi vähkkasvajate raviks:

- kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastutsumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga;
- varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis või ilma on levinud lümfisõlmedesse, kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga;
- mitteväikeserakulise kopsuvähi raviks kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga;
- eesnäärmevähi raviks kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga;
- metastaseerunud maovähi raviks kombinatsioonis tsisplatiini ja 5- fluorouratsiiliga;
- pea ja kaelapiirkonna vähi raviks kombinatsioonis tsisplatiini ja 5- fluorouratsiiliga.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DOCEFREZI KASUTAMIST

Ärge kasutage Docefrezi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või Docefrezi mõne koostisosa suhtes
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal
- kui teil on raske maksahaigus

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Docefrez

Öelge oma arstile, kui teil on:

- südamehaigus
- maksahaigus
- neeruhaigus

Enne Docefrezi iga annuse manustamist tehakse teile vereproovid, et kontrollida, kas teie vererakkude arv ning maksafunktsioon on piisavalt head.

Üks päev enne Docefrezi manustamist palutakse teil võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasooni sisaldavaid ravimeid, ning nende võtmist tuleb jätkata veel üks või kaks päeva, et

minimeerida Docefzezi infusiooniga seonduvate teatud kõrvaltoimete riski, eriti allergiliste reaktsioonide ja vedelikupeetuse (käte, jalgade turse või kaalutõus) riski.

Ravi ajal võidakse teile anda ravimeid, mis säilitavad teie vererakkude arvu.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või õde, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti öelge oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest:

- ritonavir ja muud proteaaside inhibiitorid, mida kasutatakse HIV-infektsiooni ja AIDS-i ravis,
- ketokonasool ja itrakonasool, mida kasutatakse seennakkuste ravis,
- tsüklosporiin, mida kasutatakse immuunsüsteemi allasurumiseks (nt pärast siirdamisi),
- erütromütsiin (bakternakkuste raviks kasutatav antibiootikum).

Rasedus ja imetamine

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu arstiga.

Docefzezi EI TOHI manustada, kui te olete rase või planeerite rasedaks jääda, kui teie arst ei ole öelnud teisiti.

Ravi ajal ja ei tohi te rasestuda ning teil tuleb kasutada usaldusväärseid meetodeid rasestumise vältimiseks, kuna Docefrez võib olla lootele kahjulik. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest koheselt oma arsti informeerida.

Kui olete mees ja teid ravitakse Docefreziga, on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi ning uurida enne ravi algust sperma säilitamise võimalusi, sest dotsetakseel võib mõjutada meeste viljakust.

Imetamine

Ravi ajal Docefreziga EI TOHI te last rinnaga toita.

Kui te kaalute rasestumist või lapse imetamist, pidage esmalt nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Docefzezi toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. Ravim võib põhjustada pearinglust, väsimust ja minestustunnet ning kui need kõrvaltoimed teil tekivad, ei tohi te autot juhtida ega masinaid kasutada.

Oluline teave mõningate Docefzezi koostisainete kohta

Lahusti sisaldab väikestes kogustes etanooli (alkoholi), vähem kui 100 mg annuse kohta.

3. KUIDAS DOCEFREZI KASUTADA

Teie arst arvutab teie jaoks annuse sõltuvalt teie keha pindalast ruutmeetrites (sõltub kaalust ja pikkusest) ja teie üldseisundist.

Docefzezi manustab teile haiglas meedik. Seda manustatakse veeni tilguti (veenisisene infusioon) abil umbes ühe tunni jooksul. Tavaliselt manustatakse Docefzezi infusiooni kord kolme nädala jooksul.

Teie arst võib muuta annust ja/või manustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüsides tulemustest, üldseisundist ja teatud kõrvaltoimete esinemisest. Öelge oma arstile või õele, kui teil tekib palavik,

kõhulahtisus, suuhaavandid, tuimustunne või torkiv tunne.

Teie arst võib teile määrata Docefreziga ravi ajal või enne seda teisi ravimeid:

- et vähendada allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (ravieelselt suukaudsete kortikosteroididega, nt deksametasooniga),
- luuüdi stimuleerimiseks, et toodetaks rohkem vererakke (nt filgrastiim).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või õega.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

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

Kõrvaltoimed võivad esineda teatud sagedusega (määratletud allpool).

- Väga sage: tekib rohkem kui 1-l kasutajal 10-st
- Sage: tekib 1-l kuni 10-l kasutajal 100-st
- Aeg-ajalt: tekib 1-l kuni 10-l kasutajal 1 000-st
- Hary: tekib 1-l kuni 10-l kasutajal 10 000-st
- Väga hary: tekib vähem kui 1-l kasutajal 10 000-st
- Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Üksi manustatava Docefrezi kõige sagedasem kõrvaltoime on punaliblede või valgeliblede arvu vähendamine, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, suuhaavandid, kõhulahtisus ja väsimus (kõik esinevad väga sageli).

Öelge oma arstile või õele kohe infusiooni ajal või vahetult pärast seda, kui panete tähele mõnda järgmistest allergilise reaktsiooni sümptomitest (esinevad väga sageli):

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

Muud väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

- palavik*: öelge kohe oma arstile või õele
- nakkused, sh kopsupõletik ja veremürgitus
- punaliblede arvu vähenemine (aneemia, mille sümptomiteks on kahvatus, nõrkus)
- valgeliblede arvu vähenemine (võib teid nakkustele vastuvõtlikumaks teha)
- trombotsüütide arvu vähenemine (ootamatute verejooksude riski suurenemine)
- allergilised reaktsioonid (vt ülalpool)
- peavalu*, unetus*
- tuimustunne või torkimistunne, maitsehäired (närvikahjustusest)
- valu lihastes või liigestes
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmades
- turse, mida põhjustab vedeliku liikumine lümfisõlmedest ebatavalistesse kohtadesse
- käte, jalgade, jalalabade turse
- õhupuudus, köha*
- nina tilkumine või nohu; kurgu ja nina limaskesta põletik*
- ninaverejooks
- suuhaavandid
- iiveldus, oksendamine, seedehäired*, kõhuvalu*
- kõhulahtisus, kõhukinnisus*

- juuste väljalangemine
- peopesade või jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (see võib tekkida ka käsivartel, näol või kehal)*
- küünte värvimuutus*, küünte loksumine
- lihaste tundlikkus ja valu; seljavalu, luuvalu*
- menstruaaltsükli muutumine või puudumine*
- väsimus, valu, gripisarnased sümptomid*
- isu kadu (anoreksia), kaalutõus või -kaotus*

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

- suuõõne seeninfektsioonid (suu kandidiaas)
- dehüdratsioon
- pearinglus, kuulmishäire
- vererõhulangus (hüpotensioon), südamepuudulikkus; südame rütmihäire (arütmia)
- suukuivus, valu või raskus neelamisel, söögitoru põletik (ösofagiit)
- verejooks
- maksaensüümide sisalduse tõus (vereanalüüsides)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- minestamine
- nahareaktsioonid, veenipõletik või turse süstekohal
- jämesoolepõletik, peensoolepõletik, soolemulgustus
- verehüübed.

Kui Docefrezi manustatakse koos muude vähivastaste ravimitega, võib mõnede kõrvaltoimete sagedus või raskusaste suurened. Täkniga „*“ märgitud kõrvaltoimed tekkisid juhul, kui Docefrezi manustati koos mõne muu ravimiga.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või õele.

5. KUIDAS DOCEFREZI SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Docefrezi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis ereda valguse eest kaitstult.

Valmistatud lahust tuleb kasutada kohe pärast valmistamist.

Valmistatud lahus on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 8 tundi, kui seda säilitatakse kas temperatuuril 2 °C...8 °C või temperatuuril alla 25 °C, ja lõplik infusioonilahus toatemperatuuril 4 tundi.

Temperatuuril alla 25 °C hoitud infusioonilahust tuleb kasutada 4 tunni jooksul.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Docefrez sisaldab

Toimeaine on dotsetakseel. Docefrez 80 mg pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks. Iga viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli (anhüdroosne). Pärast valmistamist sisaldab 1 ml kontsentradi 24 mg dotsetakseeli.

Lahusti sisaldab 35,4 massiprotsenti etanooli ja polüsorbaat 80.

Kuidas Docefrez välja näeb ja pakendi sisu

Docefrez 80 mg pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.

Viaal pulbriga: Docefrez on valge lüofiliseeritud pulber, mida tarnitakse läbipaistvas klaasviaalis, millel on hall lateksit mittesisaldav kummikork ja punane alumiiniumkate.

Lahusti viaal: 4 ml läbipaistvat värvitut lahust klaasviaalis, millel on hall lateksit mittesisaldav kummikork ja pruun alumiiniumkate.

Igas pakendis on: 1 viaal pulbriga ja 1 viaal lahustiga.

Müügiloa hoidja ja tootja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tel. +31 (0)23 568 5501

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Infoleht on viimati koostõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

KASUTUSJUHIS

DOCEFREZ 80 mg INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAAT JA DOCEFREZ LAHUSTI

On ülimalt oluline, et te enne Docefrez eellahuse või infusioonilahuse valmistamist käesolevad kasutusjuhised täies mahus hoolikalt läbi loeksite.

1. SPETSIFIKATSIOON

Docefrez 80 mg pulber on valge kuni tuhmvalge lüofiliseeritud pulber, mis sisaldab 80 mg (lisaks 18%: 94,4 mg) dotsetakseeli (anhüdroosne). Docefrezi lahusti on 35,4 massiprotsenti etanooli (anhüdroosne) polüsorbaat 80-s. Pärast kasutamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 24 mg dotsetakseeli.

2. PAKEND

Docefrezi tarnitakse üheannuseliste viaalidena.

Iga Docefrez 80 mg pulbri infusioonilahuse kontsentraadi pakk sisaldab ühte üheannuselist dotsetakseeli (anhüdroosne) viaali (80 mg, millele vastab 94,4 mg) lüofiliseeritud pulbrit ja vastav üheannuseline viaal 4,0 ml lahustiga, mis koosneb 35,4 massiprotsendist etanoolist (anhüdroosne) polüsorbaat 80-s).

Lisakogus tagab, et pärast lahjendamist kogu Docefrezi viaaliga kaasas olevas viaalis sisalduva lahusega on minimaalselt valmistatud lahust, mille 3,36 ml sisaldab 80 mg dotsetakseeli (anhüdroosne).

Docefrezi viaale tuleb säilitada külmkapis. Mitte külmutada. Docefrezi ei tohi kasutada pärast pakendil ja viaalidel näidatud kõlblikkusaja lõppu.

2.1 Docefrez 80 mg pulbriga viaalid

Docefrez 80 mg, pulber infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks

- Docefrez 80 mg viaal sisaldab valget kuni tuhmvalget lüofiliseeritud pulbrit, mis on 15 ml torukujulises värvitus klaasviaalis 20 mm halli kummikorgiga, mis on kinnitatud punase äratõmmatava alumiiniumkattega.
- Iga Docefrez 80 mg viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli (anhüdroosne) (lisaks 18%: 94,4 mg dotsetakseeli).

2.2 Docefrez 80 mg lahustiga viaalid

Docefrezi lahustiks on 35,4 massiprotsenti etanooli polüsorbaat 80-s.

Lahusti Docefrez 80 mg pulbrile infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks

- Docefrez 80 mg lahusti viaal on 5 ml värvitu torukujuline 1. tüüpi klaasist viaal 20 mm, millel on hall bromobutüülkummist kork, mis on kinnitatud 20 mm pruuni äratõmmatava alumiiniumkattega.
- Iga Docefrez 80 mg lahusti viaal sisaldab 4 ml 35,4 massiprotsenti etanooli polüsorbaat 80-s.

Lisakogus tagab selle, et kui komplektis olev lahusti viaal kogu mahus lisada, sisaldaks viaali sisust valmistatud kontsentradi kogus 20 mg või 80 mg dotsetakseeli.

3. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

Docefrez on kasvajatevastane aine, mille käsitlemisel ning lahuste valmistamisel tuleb sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega olla ettevaatlik ja tähelepanelik. Soovitatav on kasutada kindaid.

Kui Docefrez kontsentraat, eellahus või infusioonilahus satub nahale, tuleb see viivitamatult ning hoolikalt seebi ja veega maha pesta. Kui Docefrez kontsentraat, eellahus või infusioonilahus satub limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

4. ETTEVALMISTUSED INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

Ärge kasutage ühtegi PVC-st instrumenti ega seadet. Docefrez ei sobi PVC-st instrumentide ega seadmetega.

Docefrez pulber ja lahusti infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

4.1 Docefrez eellahuse (dotsetakseeli 10 mg/ml) valmistamine:

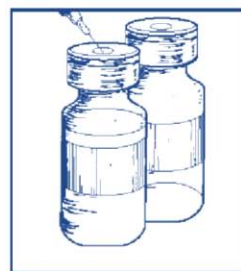
4.1.1 Kui viaale säilitatakse külmkapis, võtke vajalik kogus Docefrezi karpe välja ja laske neil 5 minutit toatemperatuuril (kuni 25 °C) seista.



4.1.2 Tõmmake nõelaga süstla abil kogu Docefrez lahusti viaali sisu aseptiliselt süstlasse, seejuures osaliselt viaali kallutades



4.1.3 Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docefrez viaali.

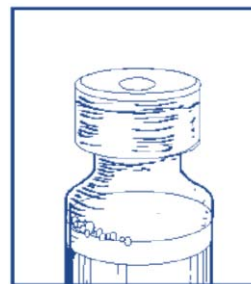


4.1.4 Eemaldage süstal ja nõel ning raputage korralikult pulbri täieliku lahustumiseni.



4.1.5 Laske eelvalmistatud pudelil 5 minutit toatemperatuuril (alla 25 °C) seista ja kontrollige seejärel, et lahus on homogeenne ja selge.

Eelvalmistatud lahus sisaldab umbes 24 mg/ml dotsetakseeli ja see tuleb ära kasutada kohe pärast valmistamist. On tõestatud, et eelsegatud lahus säilitab keemilise ja füüsikalise stabiilsuse kuni 8 tundi jooksul, kui seda hoiustatakse temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või toatemperatuuril (alla 25 °C).

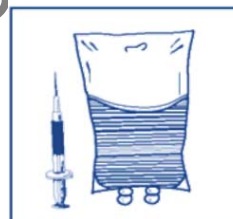


4.2 Infusioonilahuse valmistamine

4.2.1 Patsiendile vajaliku doosi saamiseks võib vaja minna rohkem kui üks pudel eelvalmistatud lahust. Võttes aluseks patsiendile vajaliku doosi mg-des, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstaldega vajalik kogus aseptiliselt välja sobivast arvust eelvalmistatud lahustest. Näiteks 140 mg dotsetakseeli doosi jaoks läheb vaja ühte 80 mg ja kolme 20 mg pakki. Eelvalmistatud lahus sisaldab dotsetakseeli ~ 24 mg/ml, mis vastab umbes 20 mg / 0,84 ml ja 80 mg / 3,36 ml väljavõetavale mahule.



4.2.2 Süstige vajalik eellahuse kogus 250 ml infusioonikotti või – pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 200 mg dotsetakseeli, kasutage suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.



4.2.3 Segage infusioonilahus infusioonikotti või pudelit käsitsi pööravate liigutustega.



4.2.4 Docefrez infusioonilahus tuleb manustada patsiendile aseptiliselt intravenoosselt 4 tunni jooksul peale valmistamist ühetunnise infusioonina toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja normaalses valgustingimustes.

4.2.5 Sarnaselt kõigi teiste parenteraalsete toodetega tuleb Docefrez eellahust ja infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning mitte kasutada lahuseid, mis sisaldavad setet.



5. HÄVITAMINE

Kõik materjalid, mida on kasutatud lahustamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt kehtivatele standardprotseduuridele.