

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba).

Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 395 mg veevaba etanooli.

Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 395 mg veevaba etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Docetaxel Mylan 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 rinnanäärmevähi esmase ravi rahvusvaheliselt kehtestatud kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Docetaxel Mylan kombineerituna doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme kartsinoomi ravis patsientidele, kes ei ole varem saanud selle haiguse raviks tsütotoksilist teraapiat.

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

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

Docetaxel Mylan kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Varasem ravi peab olema sisaldanud antratsükliine.

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Docetaxel Mylan on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi raviks eelneva kemoterapia ebaõnnestumisel.

Docetaxel Mylan kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi raviks patsientidel, kes ei ole varem selle haiguse raviks kemoterapiat saanud.

Eesnäärmevähk

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

Mao adenokartsinoom

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

Docetaxel Mylan kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud sarvrakulise 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-, mitte-väikerakk kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu. Eesnäärmevähiga 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 rinnanäärmevähiga adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m² 6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (vt Annuste kohandamine ravi käigus). Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoterapia puhul 100 mg/m². Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses 75 mg/m² kombineerituna doksorubitsiiniga (50 mg/m²).

Kombinatsioonravis trastutsumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m² iga kolme nädala järel. Trastutsumabi manustatakse iga nädal. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastutsumabi esimese annuse manustamist.

Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastutsumabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastutsumabi annust hästi. Trastutsumabi annustamise ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastutsumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m² kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala jooksul, millele järgneb 1-nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Varem kemoterapiat mittesaanud mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidele soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses 75 mg/m², millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon 75 mg/m² kestvusega 30–60 minutit. Eelneva platinat sisaldanud kemoterapia ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m² monoterapiana.

Eesnäärmevähk

Soovitatav dotsetakseeli annus on 75 mg/m². 5 mg prednisooni või prednisolooni manustatakse suukaudselt kaks korda päevas pidevalt (vt lõik 5.1).

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m², manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m², manustatuna 1–3-tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5–fluorouratsiil 750 mg/m² päevas, manustatuna 5 päeva 24-tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korratakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G–CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt Annuse korrigeerimine ravi käigus).

Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)
Pea ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt levinud sarvrakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m² 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5–fluorouratsiil püsiinfusioonina 750 mg/m² päevas viis päeva. Raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 4-tsüklit. Pärast kemoterapiat peavad patsiendid saama kiiritusravi.
- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)
Pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud (tehniliselt mitteresetseeritav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) sarvrakulise kartsinoomiga (SCCHN) patsientide induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin 100 mg/m², manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise infusioonina ja seejärel 5–fluorouratsiil püsiinfusioonina 1000 mg/m² päevas 1. päevast 4 päevani. Seda raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 3 tsüklit. Pärast kemoterapiat peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

Tsisplatiini ja 5–fluorouratsiili annuse kohandamist vt vastavast ravimi omaduste kokkuvõtet.

Annuse korrigeerimine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on ≥ 1500 rakku/mm³.

Patsientidel, kellel dotsetakseelravi käigus on esinenud kas febriilne neutropeenia neutrofiilide arvuga $< 500 \text{ mm}^3$ 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 eelpool mainitud reaktsioonid jätkuvad 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/m^2 (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama tasemele 60 mg/m^2 .

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m^2 dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madalseis elmises tsüklis oli $< 25000 \text{ rakku/mm}^3$ või patsientidel, kellel esines febriilset neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada 65 mg/m^2 -ni. Tsisplatiini annuse muutmise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioon kapetsitabiiniga

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

Trastutsumabi annuse kohandamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastutsumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF manustamisele tekib febriilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m^2 -lt 60 mg/m^2 -le. Kui seejärel tekivad komplitseerunud neutropeenia episoodid, peab annust vähendama 60 mg/m^2 -lt 45 mg/m^2 -le. 4. raskusastme trombotsütopeenia korral peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m^2 -lt 60 mg/m^2 -le. Järgnevates tsüklites ei tohi dotsetakseeli manustada, kuni neutrofiilide arv on taastunud tasemele $> 1500 \text{ rakku/mm}^3$ ja trombotsüütide arv $> 100000 \text{ rakku/mm}^3$. Nimetatud toksilisushäirete püsimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

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

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.

Olulise tähtsusega SCCHN uuringutes soovitati patsientidele, kellel tekkis tüsistunud neutropeenია (k.a. kauakestev neutropeenია, febrilne neutropeenია 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 ALAT ja ASAT > 3,5 korra suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN, ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Lapsed

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

Dotsetakseeli 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

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kelle neutrofiilide arv on < 1500 rakku/mm³.

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Hematoloogia

Dotsetakseeli kõige sagedasem kõrvaltoime on neutropeenia. Neutrofiilide madalseisu mediaan oli 7 päeval, ent eelnevalt agressiivset ravi saanud patsientidel võib see intervall lühem olla. Kõigil dotsetakseeliga ravitavatel patsientidel tuleks sageli teha täisvere kontrollanalüüse. Dotsetakseelravi võib patsientidel jätkata neutrofiilide taseme jõudmisel ≥ 1500 rakku/mm³ (vt lõik 4.2).

Juhul, kui dotsetakseeli ravikuuri ajal tekib raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³ 7 päeva või kauem), soovitatakse järgnevate ravikuuride jaoks annust vähendada või võtta tarvitusele sobivad sümptomaatilised abinõud (vt lõik 4.2).

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

Patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), oli febriilse neutropeenia ja/või neutropeenilise infektsiooni tekkesagedus madalam, kui patsiendid said esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi TAC-skeemi alusel, peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga, et vähendada tüsistunud neutropeenia (febriilne neutropeenia, pikaleveninud neutropeenia 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.

Respiratoorsed häired

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

Uute kopsusümptomite tekkimisel või nende süvenemisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida, kohe uurida ja asjakohaselt ravida. Kuni diagnoosi selgumiseni on soovitatav ravi dotsetakseeliga katkestada. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib aidata seisundit parandada. Dotsetakseeliga ravi jätkamise kasu tuleb hoolikalt hinnata.

Maksakahjustusega patsiendid

Dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² saavatel patsientidel, kelle seerumi transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) on 1,5 korda kõrgem kui ULN ja kelle seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsus on 2,5 korda kõrgem kui ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks nagu toksiline šokk, sh sepsis, mao-seedetrakti verejooks, mis võib viia surmani, febriilne neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit, asteenia. Seetõttu soovitatakse maksafunktsiooni kõrgenenud näitajatega patsientidele dotsetakseeli annust 75 mg/m² ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata ravi alguses ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on > ULN ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on > 3,5 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, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN, koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nimetatud patsientide kohta ei saa anda soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Närvisüsteem

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

Kardiaalne toksilisus

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

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastutsumabiga 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 trastutsumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Silma kahjustused

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

Muud

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

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Komplitseerunud neutropeenia

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

Gastrointestinaalsed reaktsioonid

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

Südame paispuudulikkus

Ravi ajal ning sellele järgneval perioodil peab patsiente jälgima südame paispuudulikkuse sümptomite tekke suhtes. Lümfisõlm-positiivse rinnavähiga patsientidel, keda ravitakse TAC-raviskeemiga, on südame paispuudulikkuse tekkerisk osutunud suuremaks esimesel ravijärgsel aastal (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

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+

Kuna 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel ei olnud kasulikkus haigusvabale elulemusele ja üldisele elulemusele statistiliselt oluline, ei näidanud lõplik analüüs täielikult TAC-ravi kasu/riski suhet 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel (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 ilmsid küünne muutused üle 65 aasta vanustel patsientidel 10% kõrgema sagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, diarröa, anoreksia ja perifeerne turse ilmsid 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 suurem kui noorematel. 65 aastastel või vanematel patsientidel oli järgnevate kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus $\geq 10\%$ suurem kui noorematel patsientidel: letargia, stomatiit, neutropeeniline infektsioon. Eakaid, kes saavad TCF ravi, peab hoolikalt jälgima.

Abiained

Ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 0,395 g (0,5 ml) viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile viaali kohta.

Kahjulik alkoholismi probleemidega isikutele.

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

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

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 inhibeerida) tsütokroom P450–3A, nagu näiteks tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb olla tähelepanelik, kui patsiente ravitakse nende ravimitega samaaegselt, kuna on märkimisväärne oht koostoimete tekkeks.

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

- 1312 ja 121 patsiendi monoterapias 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 trastutsumabiga.
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga.
- 332 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisoni 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)) COSTART ja MedRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoterapias 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 trastutsumabiga on esitatud kõrvalnähud (kõik raskusastmed), mis ilmnesid 10% patsientidest. Kombinatsioonravi trastutsumabiga 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 (5%), mis ilmnesid 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 õhetus, lööve koos sügelusega või ilma, pitsistustunne rindkeres, seljavalu, düspnoe, palavik või külmavärinad. Tõsiseid reaktsioone iseloomustas hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

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).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteeraapia korral Dotsetakseel- ga annuses 100 mg/m²

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		

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Dotsetakseel 100 mg/m² monoteraapia korral

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 819,9 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.

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapia korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m²

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ja doksorubiiniga

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%)		

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

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ja 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		

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 100 mg/m² ja trastutsumabiga

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	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks; kõri-neelupiirkonna valu; nasofarüingiit; düspnoe; köha; rinorröa	
Seedetrakti häired	Iiveldus; diarröa; oksendamine; kõhukinnisus; stomatiit; düspepsia; kõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; erüteem; lööve; küünte kahjustus	
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	Müalgia; artralgia; valu jäsemetes; luuvalu; seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; perifeerne turse; püreeksia; väsimus; limaskestade põletik; valu; gripilaadne haigusseisund; rindkere valu; külmavärinad	letargia
Uuringud	Kehakaalu tõus	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Dotsetakseel-ga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

Südame häired

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli tõusnud patsientidel, kes said trastutsumabi 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% 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febrilise neutropeenia/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptin'i ja dotsetakseeliga (23% võrreldes 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ja kapetsitabiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		Suuõõne kandidoos (3./4. aste: < 1%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 63%); Aneemia (3./4. aste: 10%)	Trombotsütopeenia (3./4. aste: 3%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1%); Isutus	Dehüdratsioon (3./4. aste: 2%)
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: < 1%); Paresteesia (3./4. aste: < 1%)	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%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
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; 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%); Püreeksia (3./4. aste: 1%); Väsimus/nõrkus (3./4. aste: 5%); Perifeerne turse (3./4. aste: 1%)	Letargia; Valu
Uuringud		Kehakaalu langus; 3./4. astine bilirubiinisalduse tõus veres (9%);

Kõrvaltoimete tabel eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ja prednisooni või prednisolooniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	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 vatsake funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3./4. aste: 0%); Düspnoe (3./4. aste: 0,6%); Köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 2,4%); Diarröa (3./4. aste: 1,2%); Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%); Oksendamine (3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (mitte tõsine)	Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia (3./4. aste: 0,3%); Müalgia (3./4. aste: 0,3%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus (3./4. aste: 3,9%); Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm- siireteta patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 2,4%); Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 3%); Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%); Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);	Minestamine (3./4. aste: 0%); Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%); Unisus (3./4. aste: 0%)
Silma kahjustused	Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)	Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);	
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,2%)	Südame paispuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Õhetus (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (3./4. aste: 0%); Flebiit (3./4. aste: 0%)	Lümfitorse (3./4. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha (3./4. aste: 0%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 5,0%); Stomatiit (3./4. aste: 6,0%); Oksendamine (3./4. aste: 4,2%); Diarröa (3./4. aste: 3,2%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%)	Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (püsiv: <3%); Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)		
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)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (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%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805)

Närvisüsteemi häired

Lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähi uuringu (TAX316) 84 patsiendist, kellel oli perifeerne sensoorne neuropaatia pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 10 patsiendil.

Südame häired

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

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomiopaatia tõttu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini.

Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 96 kuud) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsis alopeetsia järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas.

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

TAX316 uuringu 202 patsiendist, kellel oli amenorröa pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 121 patsiendil.

GEICAM 9805 uuringus püsis amenorröa järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

TAX316 uuringu TAC rühma 119 patsiendist, kellel oli perifeerne turse, täheldati selle jätkumist 19 patsiendil ja FAC rühma 23 patsiendist 4 patsiendil.

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st TAC rühmas ja 1 patsiendil 2-st FAC rühmas pärast keemiaravi lõppu ning ei taandunud järelkontrolliperioodil (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud). Asteenial püsis järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühma ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas.

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

TAX316 uuringu 10-aastase järelkontrolli lõpuks teatati ägedast leukeemiast TAC rühmas 4 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st. Müelodüsplastilisest sündroomist teatati TAC rühmas 2 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st.

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

Neutropeenilised tüsistused

Alljärgnevalt tabelist nähtub, et 4. raskusastme neutroopenia, febrilise neutroopenia 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 (%)
Neutroopenia (4. raskusaste)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilne neutroopenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeniline infektsioon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeniline infektsioon (3-4. raskusaste)	2 (1,8)	5 (1,2)

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 20,9%); Neutroopenia (3./4. aste: 83,2%); Trombotsütoopenia (3./4. aste: 8,8%); Febriilne neutroopenia	
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%); Oksendamise (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%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%)	Lööve, sügelus (3./4. aste: 0,7%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,7%); Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 19,0%); Palavik (3./4. aste: 2,3%); vedelikupeetus (tõsine/eluohtlik: 1%)	

Kõrvaltoimete valikuline kirjeldus mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/ m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Kõrvaltoimete tabel pea- ja kaelapiirkonna vähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

- Induktsioonkemoterapia, 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	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
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/od ünofaagia (3./4. aste: 0,6%); Kõhuvalu; Düspepsia; Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)	Sügelev lööve; Naha kuivus; Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)	
Lihask-skeleti, sidekoe ja luukahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%); Püreeksia (3./4. aste: 0,6%); Vedelikupeetus; Ödeem		
Uuringud		Kehakaalu tõus	

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (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	Neutroopenia (3./4. aste: 83,5%); Aneemia (3./4. aste: 12,4%); Trombotsütoopenia (3./4. aste: 4,0%); Febriilne neutroopenia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);	Pearinglus (3./4. aste 2,0%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%);	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus	Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 2,0%)	Müokardi isheemia
Vaskulaarsed häired			Venoossed häired
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 13,9%); Stomatiit (3./4. aste: 20,7%); Oksendamine (3./4. aste: 8,4%); Diarröa (3./4. aste: 6,8%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4.aste:12,0%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%)	Düspepsia (3./4. aste: 0,8%); Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%) Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%); Sügelev lööve	Naha kuivus; Ketendus	
Lihase-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

Turuletulekujärgne kogemus

Hea- ja pahaloormulised kasvajad (k.a tsüstid ja polüübid)

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 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 ülemäärast pisaratevoolust. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist.

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, mõnedel juhtudel interstitsiaalsest pneumooniast/pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pulmonaalsest fibroosist ja hingamispuudulikkusest, mõnikord fataalne. 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 epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

Neerude ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

Ainevahetuse ja toitumise häired

Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seotud dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvajavastased ained, taksaanid, ATC kood: L01CD02

Toimemehhanism

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.

Farmakodünaamilised toimed

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 rakutsüklit sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvajavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja toimed

Rinnanäärme vähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähiga adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS 80% ja vanus on 18–70 a. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmede haaratuse alusel (1–3, 4+), jagati 1491 patsienti juhuvaliku käigus 2 ravihaara: TAC ravihaara, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m² 1 tund pärast doksorubiitsiini annuses 50 mg/m² and tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m², või FAC ravihaara, kellele manustati doksorubiitsiini annuses 50 mg/m² ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m². Mõlemas raviskeemis oli 6 ravitsüklit 3–nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1–tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravihaara patsientidele manustati

antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda päevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravihaara östrogeen- ja/või progesteroonretseptor -positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast kemoterapia ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravihaaras ja 72% patsientidest FAC ravihaaras.

Tehti kaks vaheanalüüsi ja üks lõplik analüüs. Esimene vaheanalüüs kavandati teha 3 aasta möödumisel poolte osalejate uuringusse värbamise kuupäevast. Teine vaheanalüüs tehti pärast kokku 400 haigusvaba elulemuse sündmuse registreerimist, seega oli mediaanne järelkontrolliperioodi kestus 55 kuud. Lõplik analüüs tehti pärast seda, kui kõik patsiendid olid jõudnud oma 10 aasta järelkontrolli visiidini (välja arvatud, kui neil oli olnud haigusvaba elulemuse sündmus või nad olid varem järelkontrollilt kadunud). Haigusvaba elulemus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja ja üldine elulemus oli teisene tulemusnäitaja.

Lõplik analüüs tehti 96-kuulise tegeliku mediaanse järelkontrolli perioodiga. See näitas oluliselt pikemat haigusvaba elulemust TAC ravihaaras FAC-ga võrreldes. 10 aasta jooksul oli relapside esinemissagedus TAC ravihaaras 39%, mis on oluliselt madalam kui 45% FAC ravihaaras (st absoluutse riski vähenemine 6%, $p = 0,0043$). 10 aasta üldine elulemus TAC ravihaaras oli 76%, mis on oluliselt suurem kui 69% FAC ravihaaras (st surma absoluutse riski vähenemine 7%, $p = 0,002$). Kuna 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel haigusvabale elulemusele ja üldisele elulemusele täheldatud kasulikkus ei olnud statistiliselt oluline, ei näidanud lõplik analüüs täielikult TAC-ravi positiivset kasu/riski suhet 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidele.

Üldiselt näitavad uuringu tulemused TAC-ravi positiivset kasu/riski suhet FAC-raviga võrreldes.

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	0,80	0,68–0,93	0,0043	0,74	0,61–0,90	0,0020
1–3	467	0,72	0,58–0,91	0,0047	0,62	0,46–0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70–1,09	0,2290	0,87	0,67–1,12	0,2746

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

Opereeritava, lümfisõlm-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 dotsetakseeliga 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 doksorubitsiini 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 vahetega 6 tsükli. Dotsetakseel 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.

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

Patsientide alarühm	Patsientide arv TAC rühmas	Haigusvaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0,68	0,49–0,93
1. vanusekategooria			
<50ans	260	0,67	0,43–1,05
>50ans	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

Patsientide alarühm	Patsientide arv TAC rühmas	Haigusvaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
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	FAC	Riskide suhe (TAC/FAC)	
Alagrupid	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-väärtus
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-fluorouratsiiligaatsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik;

ER = östrogeenretseptor

PR = progesteroniretseptor

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

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

Dotsetakseeli monoterapia

Dotsetakseeliga annuses 100 mg/m² iga 3 nädala järel on lõpetatud kaks randomiseeritud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antraktsükliinraviga metastaatilise rinnaäärme 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 kardiaalse 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 kaugelearenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiana 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: 27,48–36,0).
- 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 langust 20% (13,1% vs 6,1%), absoluutset LVEF langust 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 trastutsumabiga

Dotsetakseeli ja trastutsumabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt kemoterapiat mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnavähi patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravihaara, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m²) monoterapiana või kombinatsioonis trastutsumabiga. Dotsetakseeli ja trastutsumabi 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* hübriidsatsioonmeetodit (FISH). 87% uuringus osalenud patsientidest oli HER2 positiivsuse analüüsi tulemus IHK 3+, 95% patsientidest oli IHK 3+ ja/või FISH positiivne. Efektiivsusnäitajate kokkuvõte on esitatud alljärgnevas tabelis:

Parameeter	Dotsetakseel koos trastutsumabiga ¹ n = 92	Dotsetakseel ¹ n = 94
Ravivastus (95% CI)	61% (50–71)	34% (25–45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
TTP mediaan (kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	30,5 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 (*Estimated median survival*)

Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline ravi oli ebaõnnestunud. Uuringusse randomiseeritud 255 patsienti said ravi dotsetakseeli (75 mg/m² ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1 nädalane paus). 256 patsienti said dotsetakseeli (100 mg/m² ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoteraapiana. 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).

Mitte-väikerakk 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 primaarse 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 plaatinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel

III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB staadiumi mitte-väikerakk kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks kemoteraapiat. Patsiendid randomiseeriti kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m² 1 tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m² 30–60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseeli 75 mg/m² 1 tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30–60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbini (V) 25 mg/m² 6–10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m² 1. päeval, tsükli korral iga 4 nädala järel (VCis).

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

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

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

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

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

Eesnäärmevähk

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:

- dotsetakseel 75 mg/m² kord 3 nädala järel, 10 tsüklit,
- dotsetakseel 30 mg/m² manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6 nädalase tsükli jooksul, 5 tsüklit,
- Mitoksantroon 12 mg/m² kord 3 nädala järel, 10 tsüklit. Kõiki 3 raviskeemi manustati pidevalt kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda päevas.

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	335	334	337
Keskmine elulemus (kuud)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0–21,2)	(15,7–19,0)	(14,4–18,6)
Riskimäär	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	--
p-väärtus [†] *	0,0094	0,3624	--
Patsientide arv	291	282	300
PSA** ravivastus (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5–51,3)	(41,9–53,9)	(26,4–37,3)
p-väärtus*	0,0005	< 0,0001	--

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	153	154	157
Valu ravivastus (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1–42,7)	(24,0–39,1)	(15,5–28,9)
p-väärtus*	0,0107	0,0798	--
Patsientide arv	141	134	137
Tuumori ravivastus (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2–18,6)	(4,2–14,2)	(3,0–12,1)
p-väärtus*	0,1112	0,5853	--

†Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

*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 gastroösofageaallidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud kemoteeraapiat 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 elulemusk kestus oli oluliselt (p = 0,0201) pikem TCF ravihaaras, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)
Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna sarvrakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX323). Sellesse uuringusse randomiseeriti 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m^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 tumori 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 tumori suuruse vähenemine 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 ($1,8 \text{ Gy}$ – $2,0 \text{ Gy}$ 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 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 median kuudes (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Riskide suhe (95% CI)	0,72 (0,52–0,99)	
**p-väärtus	0,0457	

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

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

** logaritmiline astaktest

***Chi-ruut test

Elukvaliteedi näitajad

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

Kliinilise kasu näitajad

Kõne arusaadavuse, avalikus kohas söömise ja toiduvaliku normaalsuse mõõtmiseks loodud sooritusvõime skaala pea ja kaelapiirkonna alamkaala (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.

• Induktsioonkemoteraapia, 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/m² dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m², manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5–fluorouratsiil (F) 1000 mg/m² 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) kemoradioteraapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² päevas 30-minutilise kuni 3 tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5–fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² 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 kemoteraapia viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravihaara patsiendid 7 nädalat KRT-d. Radioteraapia 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)
Riskide suhe: (95% CI) *p-väärtus	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Keskmine PFS (kuud) (95% CI)	35,5 (19,3–NA)	13,1 (10,6–20,2)
Riskide suhe: (95% CI) **p-väärtus	0,71 (0,56–0,90) 0,004	
Parim üldine ravivastus (CR +PR) kemoteeraapiale (%) (95% CI)	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
***p-väärtus	0,070	
Parim üldine ravivastus (CR + PR) uuringuravile kemoteeraapia +/- kemoradioterapia (%) (95% CI)	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
***p-väärtus	0,209	

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

*kohandamata logaritmiline astaktest

**kohandamata logaritmiline astaktest, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

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

NA – ei ole kohaldatav

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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, ja faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeerses osast.

Jaotumine

100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma kõrgtase 3,7 g/ml, vastav AUC oli 4,6 h. g/ml. Kogu keha kliirensi keskmine väärtus ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala keskmine väärtus olid vastavalt 21 l/tm² ja 113 l. Kogu keha kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli umbes 50%. Dotsetakseel on plasmavalkudega seotud enam kui 95% ulatuses.

Eritumine

Kolmel vähipatsiendil on läbi viidud uuring ^{14}C –dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt. Uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest ainest. 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.

Eirühmad

Vanus ja sugu

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

Maksakahjustus

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

Vedelikupeetus

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

Kombinatsioonravi

Doksorubitsiin

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

Kapetsitabiin

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

Tsisplatiin

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

Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil

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

Prednisoon ja deksametasoon

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

Prednisoon

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Veevaba etanool
Sidrunhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
12 kuud.

Pärast viaali avamist

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb kohe kasutada. Kui kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Infusioonikotti lisatuna

Mikrobioloogilisest seisukohast lahtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning ravimpreparaat tuleb kohe kasutada. Kui kohe ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas i.v. infusiooniks kuluv üks tund).

Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C-8°C.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

6 ml läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal brotobutüülkummist korgi, alumiiniumsulguri ja eemaldatava (*flip-off*) plastkaanega, milles on 1 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Karbis on 1 viaal või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Docetaxel Mylan on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega peab olema ettevaatlik selle käsitlemisel ja Docetaxel Mylani lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Mylani kontsentrati või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega.

Kui Docetaxel Mylani kontsentrati või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

Infusioonilahuse valmistamine

Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna mitut viaali.

Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust mg-des, tõmmake 21 G nõelaga varustatud gradueeritud süstlaid kasutades aseptiliselt vastav lahuse kontsentrati kogus sobivast hulgast viaalidest, mis sisaldavad 20 mg/ml dotsetakseeli. Nt 140 mg dotsetakseeli jaoks on tarvis 7 ml dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentrati.

Süstige vajalik lahusekontsentrati kogus 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust.

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

Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

Infusioonikotis olev lahust tuleb kasutada ära 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja normaalsetes valgustingimustes, kaasa arvatud üks tund patsiendile infundeerimist.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb Docetaxel Mylani lahuse kontsentrati või lahjendatud lahust kontrollida visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavad lahused ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/748/001 – 1 viaal

EU/1/11/748/002 - 5 viaali

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. jaanuar 2012

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

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba).

Üks viaal 4 ml kontsentraadiga sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 395 mg veevaba etanooli.

Üks viaal 4 ml kontsentraadiga sisaldab 1,58 g veevaba etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Docetaxel Mylan 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 rinnanäärmevähi esmase ravi rahvusvaheliselt kehtestatud kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Docetaxel Mylan kombineerituna doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme kartsinoomi ravis patsientidele, kes ei ole varem saanud selle haiguse raviks tsütotoksilist teraapiat.

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

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

Docetaxel Mylan kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Varasem ravi peab olema sisaldanud antratsükliine.

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Docetaxel Mylan on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi raviks eelneva kemoterapia ebaõnnestumisel.

Docetaxel Mylan kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi raviks patsientidel, kes ei ole varem selle haiguse raviks kemoterapiat saanud.

Eesnäärmevähk

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

Mao adenokartsinoom

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

Docetaxel Mylan kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud sarvrakulise 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-, mitte-väikerakk kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu. Eesnäärmevähiga 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 rinnanäärmevähiga adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m² 6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (vt Annuste kohandamine ravi käigus). Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoterapia puhul 100 mg/m². Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses 75 mg/m² kombineerituna doksorubitsiiniga (50 mg/m²).

Kombinatsioonravis trastutsumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m² iga kolme nädala järel. Trastutsumabi manustatakse iga nädal. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastutsumabi esimese annuse manustamist.

Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastutsumabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastutsumabi annust hästi. Trastutsumabi annustamise ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastutsumabi ravimiomaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m² 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.

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Varem kemoterapiat mittesaanud mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidele soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses 75 mg/m², millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon 75 mg/m² kestvusega 30–60 minutit. Eelneva plaatinat sisaldanud kemoterapia ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m² monoterapiana.

Eesnäärmevähk

Soovitatav dotsetakseeli annus on 75 mg/m². 5 mg prednisooni või prednisolooni manustatakse suukaudselt kaks korda päevas pidevalt (vt lõik 5.1).

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m², manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m², manustatuna 1–3 tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5–fluorouratsiil 750 mg/m² päevas, manustatuna 5 päeva 24 tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korratakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G–CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt Annuse korrigeerimine ravi käigus).

Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

Pea ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt levinud sarvrakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m² 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5–fluorouratsiil püsiinfusioonina 750 mg/m² päevas viis päeva. Raviskeemi korratakse 3 nädalaste vahedega 4 tsükli. Pärast kemoterapiat peavad patsiendid saama kiiritusravi.

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

Pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud (tehniliselt mitteresetseeritav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) sarvrakulise kartsinoomiga (SCCHN) patsientide induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin 100 mg/m², manustatuna 30-minutilise kuni 3 tunnise infusioonina ja seejärel 5–fluorouratsiil püsiinfusioonina 1000 mg/m² päevas 1. päevast 4 päevani. Seda raviskeemi korratakse 3–nädalaste vahedega 3 tsükli. Pärast kemoterapiat peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

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

Annuse korrigeerimine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on ≥ 1500 rakku/mm³.

Patsientidel, kellel dotsetakseelravi käigus on esinenud kas febriilne neutropeenia neutrofiilide arvuga $< 500 \text{ mm}^3$ 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 eelpool mainitud reaktsioonid jätkuvad 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/m^2 (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama tasemele 60 mg/m^2 .

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m^2 dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madalseis eelmises tsükli oli $< 25000 \text{ rakku/mm}^3$ või patsientidel, kellel esines febriilset neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada 65 mg/m^2 -ni. Tsisplatiini annuse muutmise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioon kapetsitabiiniga

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

Trastutsumabi annuse kohandamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastutsumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF manustamisele tekib febriilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m^2 -lt 60 mg/m^2 -le. Kui seejärel tekivad komplitseerunud neutropeenia episoodid, peab annust vähendama 60 mg/m^2 -lt 45 mg/m^2 -le. 4. raskusastme trombotsütopeenia korral peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m^2 -lt 60 mg/m^2 -le. Järgnevates tsüklites ei tohi dotsetakseeli manustada, kuni neutrofiilide arv on taastunud tasemele $> 1500 \text{ rakku/mm}^3$ ja trombotsüütide arv $> 100000 \text{ rakku/mm}^3$. Nimetatud toksilisusnähtude püsimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

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

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.

Olulise tähtsusega SCCHN uuringutes soovitati patsientidele, kellel tekkis tüsistunud neutropeenია (k.a. kauakestev neutropeenია, febrilne neutropeenია 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 ALAT ja ASAT > 3,5 korra suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5–fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN, ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Lapsed

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

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

Eakad

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kelle neutrofiilide arv on < 1500 rakku/mm³.

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Hematoloogia

Dotsetakseeli kõige sagedasem kõrvaltoime on neutropeenია. 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 ≥ 1500 rakku/mm³ (vt lõik 4.2).

Juhul, kui dotsetakseeli ravikuuri ajal tekib raske neutropeenია (< 500 rakku/mm³ 7 päeva või kauem), soovitatakse järgnevate ravikuuride jaoks annust vähendada või võtta tarvitusele sobivad sümptomaatilised abinõud (vt lõik 4.2).

G-CSF profülaktilisel manustamisel patsientidele, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (TCF), tekkisid febriilne neutropeenია ja neutropeeniline infektsioon harvem. TCF ravi saavatele patsientidele peab manustama profülaktiliselt G-CSF-i, et vähendada komplitseerunud neutropeenია (febriilne neutropeenია, kauakestev neutropeenია 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 febriilse neutropeenია 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 neutropeenია (febriilne neutropeenია, pikaleveninud neutropeenია 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.

Respiratoorsed häired

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

Uute kopsusümptomite tekkimisel või nende süvenemisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida, kohe uurida ja asjakohaselt ravida. Kuni diagnoosi selgumiseni on soovitatav ravi dotsetakseeliga katkestada. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib aidata seisundit parandada. Dotsetakseeliga ravi jätkamise kasu tuleb hoolikalt hinnata.

Maksakahjustusega patsiendid

Dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² saavatel patsientidel, kelle seerumi transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) on 1,5 korda kõrgem kui ULN ja kelle seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsus on 2,5 korda kõrgem kui ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks nagu toksiline šokk, sh sepsis, mao-seedetrakti verejooks, mis võib viia surmani, febriilne neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit, asteenia. Seetõttu soovitatakse maksafunktsiooni kõrgenenud näitajatega patsientidele dotsetakseeli annust 75 mg/m² ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata ravi alguses ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on > ULN ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on > 3,5 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, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN, koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nimetatud patsientide kohta ei saa anda soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Närvisüsteem

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

Kardiaalne toksilisus

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

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastutsumabiga 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 trastutsumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Silma kahjustused

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

Muud

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

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Komplitseerunud neutropeenia

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

Gastrointestinaalsed reaktsioonid

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

Südame paispuudulikkus

Ravi ajal ning sellele järgneval perioodil peab patsiente jälgima südame paispuudulikkuse sümptomite tekke suhtes. Lümfisõlm-positiivse rinnavähiga patsientidel, keda ravitakse TAC-raviskeemiga, on südame paispuudulikkuse tekkerisk osutunud suuremaks esimesel ravijärgsel aastal (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

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+

Kuna 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel ei olnud kasulikkus haigusvabale elulemusele ja üldisele elulemusele statistiliselt oluline, ei näidanud lõplik analüüs täielikult TAC-ravi kasu/riski suhet 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel (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 ilmsid küünne muutused üle 65 aasta vanustel patsientidel 10% kõrgema sagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, diarröa, anoreksia ja perifeerne turse ilmsid 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 suurem kui noorematel. 65 aastastel või vanematel patsientidel oli järgnevate kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus $\geq 10\%$ suurem kui noorematel patsientidel: letargia, stomatiit, neutropeeniline infektsioon. Eakaid, kes saavad TCF ravi, peab hoolikalt jälgima.

Abiained

Ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 0,395 g (0,5 ml) viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile viaali kohta.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

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

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

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 inhibeeri) tsütokroom P450–3A, nagu näiteks tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb olla tähelepanelik, kui patsiente ravitakse nende ravimitega samaaegselt, kuna on märkimisväärne oht koostoimete tekkeks.

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

- 1312 ja 121 patsiendi monoteeraapial dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m² ja 75 mg/m².
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga.
- 40 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga.
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastutsumabiga.
- 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)) COSTART ja MedRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (1/10); sage (1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (1/1000 kuni < 1/100); harv (1/10000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoteeraapia 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 trastutsumabiga on esitatud kõrvalnähud (kõik raskusastmed), mis ilmnesid 10% patsientidest. Kombinatsioonravi trastutsumabiga põhjustas dotsetakseeli monoteeraapiaga 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 (5%), mis ilmnesid 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 õhetus, lööve koos sügelusega või ilma, pitsitustunne rindkeres, seljavalu, düspnoe, palavik või külmavärinad. Tõsiseid reaktsioone iseloomustas hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired:

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

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

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).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteeraapia korral Dotsetakseel-ga annuses 100 mg/m²

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		

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Dotsetakseel 100 mg/m² monoteraapia korral

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Närvisüsteemi häired

Kõrvaltoimete pöörduvuse andmed on olemas 35,3% patsientide kohta, kellel tekkis neurotoksilisus pärast monoteraapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/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 819,9 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.

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoteeraapia korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m²

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² ja 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%)		

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

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ja 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		

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 32%); Febriilne neutropeenia (k.a. neutropeenia koos palaviku ja antibiootikumide manustamisega) või neutropeeniline sepsis	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Psühhiaatrilised häired	Insomnia	
Närvisüsteemi häired	Paresteesia; peavalu; düsgeusia; hüpesteesia	
Silma kahjustused	Suurenenud pisaraeritus; konjunktiviit	
Südame häired		Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Lümfitorse	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks; kõri-neelupiirkonna valu; nasofarüingiit; düspnoe; köha; rinorröa	
Seedetrakti häired	Iiveldus; diarröa; oksendamine; kõhukinnisus; stomatiit; düspepsia; kõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; erüteem; lööve; küünte kahjustus	
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	Müalgia; artralgia; valu jäsemetes; luuvalu; seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; perifeerne turse; püreeksia; väsimus; limaskestade põletik; valu; gripilaadne haigusseisund; rindkere valu; külmavärinad	letargia
Uuringud	Kehakaalu tõus	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Dotsetakseel-ga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

Südame häired

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli tõusnud patsientidel, kes said trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes ainult dotsetakseeli saanutega (32% 3./4. astme neutropeeniat, võrreldes 22%, NCI-CTC kriteeriumite alusel). Tuleb märkida, et tõenäoliselt on tegemist alahindamisega, sest dotsetakseeli monoterapiaga annuses 100 mg/m² põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97% patsientidest, sellest 76% 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febrilise neutropeenia/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptin'i ja dotsetakseeliga (23% võrreldes 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² ja kapetsitabiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		Suuõõne kandidoos (3./4. aste: < 1%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 63%); Aneemia (3./4. aste: 10%)	Trombotsütopeenia (3./4. aste: 3%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1%); Isutus	Dehüdratsioon (3./4. aste: 2%)
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: < 1%); Paresteesia (3./4. aste: < 1%)	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%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
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. astine bilirubiinisalduse tõus veres (9%);

Kõrvaltoimete tabel eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ja prednisooni või prednisolooniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	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 vatsake funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3./4. aste: 0%); Düspnoe (3./4. aste: 0,6%); Köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 2,4%); Diarröa (3./4. aste: 1,2%); Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%); Oksendamine (3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (mitte tõsine)	Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia (3./4. aste: 0,3%); Müalgia (3./4. aste: 0,3%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus (3./4. aste: 3,9%); Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805) – ühendandmed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 2,4%); Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 3%); Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%); Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);	Minestamine (3./4. aste: 0%); Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%); Unisus (3./4. aste: 0%)
Silma kahjustused	Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)	Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);	
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,2%)	Südame paispuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Õhetus (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (3./4. aste: 0%); Flebiit (3./4. aste: 0%)	Lümfitorse (3./4. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha (3./4. aste: 0%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 5,0%); Stomatiit (3./4. aste: 6,0%); Oksendamine (3./4. aste: 4,2%); Diarröa (3./4. aste: 3,2%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%)	Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (püsiv: <3%); Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)		
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)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (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%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805)

Närvisüsteemi häired

Lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähi uuringu (TAX316) 84 patsiendist, kellel oli perifeerne sensoorne neuropaatia pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 10 patsiendil.

Südame häired

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

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomiopaatia tõttu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini.

Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 96 kuud) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsis alopeetsia järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas.

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

TAX316 uuringu 202 patsiendist, kellel oli amenorröa pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 121 patsiendil.

GEICAM 9805 uuringus püsis amenorröa järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

TAX316 uuringu TAC rühma 119 patsiendist, kellel oli perifeerne turse, täheldati selle jätkumist 19 patsiendil ja FAC rühma 23 patsiendist 4 patsiendil.

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st TAC rühmas ja 1 patsiendil 2-st FAC rühmas pärast keemiaravi lõppu ning ei taandunud järelkontrolliperioodil (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud). Asteenial püsis järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühma ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas.

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

TAX316 uuringu 10-aastase järelkontrolli lõpuks teatati ägedast leukeemiast TAC rühmas 4 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st. Müelodüsplastilisest sündroomist teatati TAC rühmas 2 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st.

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

Neutropeenilised tüsistused

Alljärgnevalt tabelist nähtub, et 4. raskusastme neutroopenia, febrilise neutroopenia 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 (%)
Neutroopenia (4. raskusaste)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilne neutroopenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeniline infektsioon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeniline infektsioon (3-4. raskusaste)	2 (1,8)	5 (1,2)

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 20,9%); Neutroopenia (3./4. aste: 83,2%); Trombotsütoopenia (3./4. aste: 8,8%); Febriilne neutroopenia	
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%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%)	Lööve, sügelus (3./4. aste: 0,7%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,7%); Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 19,0%); Palavik (3./4. aste: 2,3%); vedelikupeetus (tõsine/eluohtlik: 1%)	

Kõrvaltoimete valikuline kirjeldus mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel -ga annuses 75 mg/ m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Kõrvaltoimete tabel pea- ja kaelapiirkonna vähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb radioteraapia (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	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
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/od ünofaagia (3./4. aste:0,6%); Kõhuvalu; Düspepsia; Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)	Sügelev lööve; Naha kuivus; Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)	
Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%); Püreeksia (3./4. aste: 0,6%); Vedelikupeetus; Ödeem		
Uuringud		Kehakaalu tõus	

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (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%)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);	Pearinglus (3./4. aste 2,0%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%);	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus	Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 2,0%)	Müokardi isheemia
Vaskulaarsed häired			Venoossed häired
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 13,9%); Stomatiit (3./4. aste: 20,7%); Oksendamine (3./4. aste: 8,4%); Diarröa (3./4. aste: 6,8%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4.aste:12,0%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%)	Düspepsia (3./4. aste: 0,8%); Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%) Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%); Sügelev lööve	Naha kuivus; Ketendus	
Lihase-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

Turuletulekujärgne kogemus

Hea- ja pahaloormulised kasvajad (k.a tsüstid ja polüübid)

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 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. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist.

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, mõnedel juhtudel interstitsiaalsest pneumooniast/pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pulmonaalsest fibroosist ja hingamispuudulikkusest, mõnikord fataalne. 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 epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

Neerude ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

Ainevahetuse ja toitumise häired

Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seotud dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvjavastased ained, taksaanid, ATC kood: L01CD 02

Toimemehhanism

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 mitoootiliste ja interfaasi funktsioonide jaoks.

Farmakodünaamilised toimed

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 rakusise kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mida iseloomustab kõrge p–glükoproteiin, mis on kodeeritud mitmete ravimite resistentsuse geeni poolt. *In vivo* on dotsetakseel rakutsüklis sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvjavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja toimed

Rinnanäärme vähk

Dotsetakseelkombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähi adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS 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 doksorubitsiini annuses 50 mg/m² and tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/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 ravitsükli 3–nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1–tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis

komplitseeritud neutropeenias (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravihaara patsientidele manustati antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda päevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravihaara östrogen- ja/või progesteronretseptor -positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast kemoteraapia ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravihaaras ja 72% patsientidest FAC ravihaaras.

Tehti kaks vaheanalüüsi ja üks lõplik analüüs. Esimene vaheanalüüs kavandati teha 3 aasta möödumisel poolte osalejate uuringusse värbamise kuupäevast. Teine vaheanalüüs tehti pärast kokku 400 haigusvaba elulemuse sündmuse registreerimist, seega oli mediaanne järelkontrolliperioodi kestus 55 kuud. Lõplik analüüs tehti pärast seda, kui kõik patsiendid olid jõudnud oma 10 aasta järelkontrolli visiidini (välja arvatud, kui neil oli olnud haigusvaba elulemuse sündmus või nad olid varem järelkontrollilt kadunud). Haigusvaba elulemus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja ja üldine elulemus oli teisene tulemusnäitaja.

Lõplik analüüs tehti 96-kuulise tegeliku mediaanse järelkontrolli perioodiga. See näitas oluliselt pikemat haigusvaba elulemust TAC ravihaaras FAC-ga võrreldes. 10 aasta jooksul oli relapside esinemissagedus TAC ravihaaras 39%, mis on oluliselt madalam kui 45% FAC ravihaaras (st absoluutse riski vähenemine 6%, $p = 0,0043$). 10 aasta üldine elulemus TAC ravihaaras oli 76%, mis on oluliselt suurem kui 69% FAC ravihaaras (st surma absoluutse riski vähenemine 7%, $p = 0,002$). Kuna 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel haigusvabale elulemusele ja üldisele elulemusele täheldatud kasulikkus ei olnud statistiliselt oluline, ei näidanud lõplik analüüs täielikult TAC-ravi positiivset kasu/riski suhet 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidele.

Üldiselt näitavad uuringu tulemused TAC-ravi positiivset kasu/riski suhet FAC-raviga võrreldes.

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	0,80	0,68–0,93	0,0043	0,74	0,61–0,90	0,0020
1–3	467	0,72	0,58–0,91	0,0047	0,62	0,46–0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70–1,09	0,2290	0,87	0,67–1,12	0,2746

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

Opereeritava, lümfisõlm-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 dotsetakseeliga 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 doksorubitsiini 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. Dotsetakseel 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, febriilse neutropeenias 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 juhiste järgi 57,3% patsientidest TAC ravihaaras ja 51,2% patsientidest FAC ravihaaras.

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

TAC-ravi saanud patsientide alarühmi analüüsiti esmases analüüsis (järelkontrolliperioodi mediaanne kestus 77 kuud) eelnevalt määratletud prognostiliste faktorite alusel (vt allolev tabel):

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

Patsientide alarühm	Patsientide arv TAC rühmas	Haigusvaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0,68	0,49-0,93
1. vanusekategooria			
<50ans	260	0,67	0,43-1,05
>50ans	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

Patsientide alarühm	Patsientide arv TAC rühmas	Haigusvaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
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	FAC	Riskide suhe (TAC/FAC)	
Alagrupid	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-väärtus
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-fluorouratsiiliigaatsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik;

ER = östrogenretseptor

PR = progesteroniretseptor

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

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

Dotsetakseelimonoteraapia

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 antraktsükliinraviga metastaatilise rinnaäärme 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 kardialese 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 kaugelarenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiana 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%).

Dotsetakseelkombinatsioonis 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 langust 20% (13,1% vs 6,1%, absoluutset LVEF langust 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 trastutsumabiga

Dotsetakseeli ja trastutsumabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt kemoterapiat mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnavähi patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravihaara, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m²) monoterapiana või kombinatsioonis trastutsumabiga. Dotsetakseeli ja trastutsumabi 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* hübriidsatsioonmeetodit (FISH). 87% uuringus osalenud patsientidest oli HER2 positiivsuse analüüsi tulemus IHK 3+, 95% patsientidest oli IHK 3+ ja/või FISH positiivne. Efektiivsusnäitajate kokkuvõte on esitatud alljärgnevas tabelis:

Parameeter	Dotsetakseel koos trastutsumabiga ¹ n = 92	Dotsetakseel ¹ n = 94
Ravivastus (95% CI)	61% (50–71)	34% (25–45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
TTP mediaan (kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	30,5 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.

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

² Hinnanguline keskmine elulemus (*Estimated median survival*)

Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline ravi oli ebaõnnestunud. Uuringusse randomiseeritud 255 patsienti said ravi dotsetakseeli (75 mg/m² ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1 nädalane paus). 256 patsienti said dotsetakseeli (100 mg/m² ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoteraapiana. 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).

Mitte-väikerakk 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 parima 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 plaatinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel

III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB staadiumi mitte-väikerakk kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks kemoteraapiat. Patsiendid randomiseeriti kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m² 1 tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m² 30–60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseeli 75 mg/m² 1 tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30–60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbiini (V) 25 mg/m² 6–10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m² 1. päeval, tsükli korral iga 4 nädala järel (VCis).

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

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

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

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

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

Eesnäärmevähk

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:

- dotsetakseel 75 mg/m² kord 3 nädala järel, 10 tsüklit,
- dotsetakseel 30 mg/m² manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6 nädalase tsükli jooksul, 5 tsüklit,
- Mitoksantroon 12 mg/m² kord 3 nädala järel, 10 tsüklit. Kõiki 3 raviskeemi manustati pidevalt kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda päevas.

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga 3 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 iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	335	334	337
Keskmine elulemus (kuud)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0–21,2)	(15,7–19,0)	(14,4–18,6)
Riskimäär	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	--
p-väärtus [†] *	0,0094	0,3624	--
Patsientide arv	291	282	300
PSA ^{**} ravivastus (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5–51,3)	(41,9–53,9)	(26,4–37,3)
p-väärtus*	0,0005	< 0,0001	--

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	153	154	157
Valu ravivastus (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1–42,7)	(24,0–39,1)	(15,5–28,9)
p-väärtus*	0,0107	0,0798	--
Patsientide arv	141	134	137
Tuumori ravivastus (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2–18,6)	(4,2–14,2)	(3,0–12,1)
p-väärtus*	0,1112	0,5853	--

†Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

*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 kemoteeraapiat 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 elulemuskustus oli oluliselt (p = 0,0201) pikem TCF ravihaaras, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, 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/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 (kahes tasapinnas mõõdetud tumori 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/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 (kahes tasapinnas mõõdetud tumori suuruse vähenemine 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 Gy-2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguannuseni 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 kemoterapiat, 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%, $p = 0,0128$. 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 median kuudes (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Riskide suhe (95% CI)	0,72 (0,52–0,99)	
**p-väärtus	0,0457	

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

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

** logaritmiline astaktest

***Chi-ruut test

Elukvaliteedi näitajad

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

Kliinilise kasu näitajad

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

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

• Induktsioonkemoteraapia, 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 (TAX324). 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/m² dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m², manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5–fluorouratsiil (F) 1000 mg/m² 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) kemoradioteraapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² päevas 30-minutilise kuni 3 tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5–fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² 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 kemoteraapia viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravihaara patsiendid 7 nädalat KRT-d. Radioteraapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal 1 -tunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades üks kord päevas

fraksioneerimist (2 Gy päevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguannusega 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)
Riskide suhe: (95% CI) *p-väärtus	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Keskmine PFS (kuud) (95% CI)	35,5 (19,3–NA)	13,1 (10,6–20,2)
Riskide suhe: (95% CI) **p-väärtus	0,71 (0,56–0,90) 0,004	
Parim üldine ravivastus (CR +PR) kemoterapiale (%) (95% CI)	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
***p-väärtus	0,070	
Parim üldine ravivastus (CR + PR) uuringuravile kemoterapia +/- kemoradioterapia (%) (95% CI)	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
***p-väärtus	0,209	

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

*kohandamata logaritmiline astaktest

**kohandamata logaritmiline astaktest, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

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

NA – ei ole kohandatav

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel 20–115 mg/m² ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas 3-osalise farmakokineetilise mudeliga , , ja faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

Jaotumine

100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma kõrgtase 3,7 g/ml, vastav AUC oli 4,6 h. g/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.

Eritumine

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 ainest. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja 3 vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit muutumatul kujul.

Eirirühmad

Vanus ja sugu

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

Maksakahjustus

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

Vedelikupeetus

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

Kombinatsioonravi

Doksorubitsiin

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

Kapetsitabiin

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

Tsisplatiin

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

Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil

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

Prednisoon ja deksametasoon

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

Prednisoon

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Veevaba etanool
Sidrunhape

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
12 kuud.

Pärast viaali avamist

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb kohe kasutada. Kui kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Infusioonikotti lisatuna

Mikrobioloogilisest seisukohast lahtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning ravimpreparaat tuleb kohe kasutada. Kui kohe ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Nõuetekohaselt mittepölvüükloriidist infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas i.v. infusiooniks kuluv üks tund).

Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C–8°C.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal bromobutüülkummist korgiga, alumiiniumsulguri ja eemaldatava (*flip-off*) plastkaanega, milles on 4 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Karbis on 1 viaal või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Docetaxel Mylan on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega peab olema ettevaatlik selle käsitlemisel ja Docetaxel Mylani lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Mylani infusioonilahuse kontsentrati, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega.

Kui Docetaxel Mylani infusioonilahuse kontsentrati, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

Infusioonilahuse valmistamine

Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna mitut viaali.

Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust mg-des, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstlaid kasutades aseptiliselt vastav lahuse kontsentrati kogus sobivast hulgast viaalidest, mis sisaldavad 20 mg/ml dotsetakseeli. Nt 140 mg dotsetakseeli jaoks on tarvis 7 ml dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentrati.

Süstige vajalik lahusekontsentrati kogus 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust.

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

Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

Infusioonikotis olev lahus tuleb kasutada ära 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja normaalsetes valgustingimustes, kaasa arvatud üks tund patsiendile infundeerimist.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb Docetaxel Mylani lahuse kontsentrati või lahjendatud lahust kontrollida visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavad lahused ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/748/003 – 1 viaal
EU/1/11/748/004 – 5 viaali

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. jaanuar 2012

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli(veevaba).

Üks viaal 10 ml kontsentraadiga sisaldab 200 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 395 mg veevaba etanooli.

Üks viaal 10 ml kontsentraadiga sisaldab 3,95 g veevaba etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Docetaxel Mylan 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 rinnanäärmevähi esmase ravi rahvusvaheliselt kehtestatud kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Docetaxel Mylan kombineerituna doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme kartsinoomi ravis patsientidele, kes ei ole varem saanud selle haiguse raviks tsütotoksilist teraapiat.

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

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

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

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Docetaxel Mylan on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi raviks eelneva kemoterapia ebaõnnestumisel.

Docetaxel Mylan kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi raviks patsientidel, kes ei ole varem selle haiguse raviks kemoterapiat saanud.

Eesnäärmevähk

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

Mao adenokartsinoom

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

Docetaxel Mylan kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud sarvrakulise kartsinoomi induktsioonraviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Soovitav annus

Rinnanäärme-, mitte-väikerakk kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). 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 rinnanäärmevähi adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m² 6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (vt Annuste kohandamine ravi käigus). Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoterapia puhul 100 mg/m². Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses 75 mg/m² kombineerituna doksorubitsiiniga (50 mg/m²).

Kombinatsioonravis trastutsumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m² iga kolme nädala järel. Trastutsumabi manustatakse iga nädal. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastutsumabi esimese annuse manustamist. Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastutsumabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastutsumabi annust hästi. Trastutsumabi annustamise ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastutsumabi ravimiomaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m² kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala jooksul, millele järgneb 1 nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Varem kemoterapiat mittesaanud mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidele soovatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses 75 mg/m², millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon 75 mg/m² kestvusega 30–60 minutit. Eelneva plaatinat sisaldanud kemoterapia ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m² monoterapiana.

Eesnäärmevähk

Soovitatav dotsetakseeli annus on 75 mg/m². 5 mg prednisooni või prednisolooni manustatakse suukaudselt kaks korda päevas pidevalt (vt lõik 5.1).

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m², manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m², manustatuna 1–3 tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5-fluorouratsiil 750 mg/m² päevas, manustatuna 5 päeva 24 tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi koratakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G-CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt Annuse korrigeerimine ravi käigus).

Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)
Pea ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt levinud sarvrakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m² 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 750 mg/m² päevas viis päeva. Raviskeemi koratakse 3 nädalaste vahedega 4 tsüklit. Pärast kemoterapiat peavad patsiendid saama kiiritusravi.
- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)
Pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud (tehniliselt mitteresetseeritav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) sarvrakulise kartsinoomiga (SCCHN) patsientide induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin 100 mg/m², manustatuna 30-minutilise kuni 3 tunnise infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 1000 mg/m² päevas 1. päevast 4 päevani. Seda raviskeemi koratakse 3-nädalaste vahedega 3 tsüklit. Pärast kemoterapiat peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

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

Annuse korrigeerimine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on ≥ 1500 rakku/mm³.

Patsientidel, kellel dotsetakseelravi käigus on esinenud kas febriilne neutropeenia neutrofiilide arvuga < 500 mm³ rohkem kui nädala jooksul, rasked või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleks dotsetakseeli annust vähendada 100 mg/m²-lt annusele 75 mg/m²,

ja/või 75 mg/m²-lt annusele 60 mg/m². Kui patsiendil eelpool mainitud reaktsioonid jätkuvad annusga 60 mg/m², tuleb ravi katkestada.

Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kellel tekib 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 < 25000 rakku/mm³ või patsientidel, kellel esines febriilset 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 ei ole möödunud veel ka järgmise dotsetakseeli/kapetsitabiini manustamise ajaks, tuleb ravi edasi lükata, kuni kõrvaltoime raskusaste on 0–1 ning jätkata 100% algannustega.
- Kui patsiendil tekib teist korda 2. raskusastme kõrvaltoime, või tekib esimest korda 3. raskusastme kõrvaltoime ükskõik mis ajal ravitsükli jooksul, tuleb ravi edasi lükata kuni kõrvaltoime raskusaste on 0–1 ning jätkata dotsetakseeliga annuses 55 mg/m².
- Kui kõrvaltoime tekib uuesti mõnes järgmises tsüklis, või tekib 4. raskusastme kõrvaltoime, tuleb ravi dotsetakseeliga lõpetada.

Trastutsumabi annuse kohandamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastutsumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF manustamisele tekib febriilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/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 > 100000 rakku/mm³. Nimetatud toksilisushäirete püsimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamise soovitusel patsientidele, kelle ravimisel dotsetakseeliga kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (5-FU) ilmneb gastrointestinaalne 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.

Olulise tähtsusega SCCHN uuringutes soovitati patsientidele, kellel tekkis tüsistunud neutropeeniat (k.a. kauakestev neutropeeniat, febriilne neutropeeniat 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 ALAT ja ASAT > 3,5 korra suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN, ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Lapsed

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

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

Eakad

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kelle neutrofiilide arv on < 1500 rakku/mm³.

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Hematoloogia

Dotsetakseeli kõige sagedasem kõrvaltoime on neutropeenia. Neutrofiilide madalseisu mediaan oli 7. päeval, ent eelnevalt agressiivset ravi saanud patsientidel võib see intervall lühem olla. Kõigil dotsetakseeliga ravitavatel patsientidel tuleks sageli teha täisvere kontrollanalüüse. Dotsetakseelravi võib patsientidel jätkata neutrofiilide taseme jõudmisel ≥ 1500 rakku/mm³ (vt lõik 4.2).

Juhul, kui dotsetakseeli ravikuuri ajal tekib raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³ 7 päeva või kauem), soovitatakse järgnevate ravikuuride jaoks annust vähendada või võtta tarvitusele sobivad sümptomaatilised abinõud (vt lõik 4.2).

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

Patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), oli febrilse neutropeenia ja/või neutropeenilise infektsiooni tekkesagedus madalam, kui patsiendid said esmast profülaktikat G–CSF-iga. Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi TAC-skeemi alusel, peab kaaluma esmast profülaktikat G–CSF-iga, et vähendada tüsistunud neutropeenia (febrilne neutropeenia, pikaleveninud neutropeenia 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.

Respiratoorsed häired

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

Uute kopsusümptomite tekkimisel või nende süvenemisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida, kohe uurida ja asjakohaselt ravida. Kuni diagnoosi selgumiseni on soovitatav ravi dotsetakseeliga katkestada. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib aidata seisundit parandada.

Dotsetakseeliga ravi jätkamise kasu tuleb hoolikalt hinnata.

Maksakahjustusega patsiendid

Dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² saavatel patsientidel, kelle seerumi transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) on 1,5 korda kõrgem kui ULN ja kelle seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsus on 2,5 korda kõrgem kui ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks nagu toksiline šokk, sh sepsis, mao-seedetrakti verejooks, mis võib viia surmani, febriilne neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit, asteenia. Seetõttu soovitatakse maksafunktsiooni kõrgenenud näitajatega patsientidele dotsetakseeli annust 75 mg/m² ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata ravi alguses ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on > ULN ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on > 3,5 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, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN, koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nimetatud patsientide kohta ei saa anda soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Närvisüsteem

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

Kardiaalne toksilisus

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

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastutsumabiga 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 trastutsumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Silma kahjustused

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

Muud

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

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Komplitseerunud neutropeenia

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

Gastrointestinaalsed reaktsioonid

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

Südame paispuudulikkus

Ravi ajal ning sellele järgneval perioodil peab patsiente jälgima südame paispuudulikkuse sümptomite tekke suhtes. Lümfisõlm-positiivse rinnavähiga patsientidel, keda ravitakse TAC-raviskeemiga, on südame paispuudulikkuse tekkerisk osutunud suuremaks esimesel ravijärgsel aastal (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

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+

Kuna 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel ei olnud kasulikkus haigusvabale elulemusele ja üldisele elulemusele statistiliselt oluline, ei näidanud lõplik analüüs täielikult TAC-ravi kasu/riski suhet 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel (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 ilmsid küünne muutused üle 65 aasta vanustel patsientidel 10% kõrgema sagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, diarröa, anoreksia ja perifeerne turse ilmsid 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 suurem kui noorematel. 65 aastastel või vanematel patsientidel oli järgnevate kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus $\geq 10\%$ suurem kui noorematel patsientidel: letargia, stomatiit, neutropeeniline infektsioon. Eakaid, kes saavad TCF ravi, peab hoolikalt jälgima.

Abiained

Ravim sisaldab 50 mahuprotsenti etanooli (alkoholi), s.t kuni 3,95 g (4 ml) viaalis, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile viaali kohta.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

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

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

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 inhibeeri) tsütokroom P450–3A, nagu näiteks tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb olla tähelepanelik, kui patsiente ravitakse nende ravimitega samaaegselt, kuna on märkimisväärne oht koostoimete tekkeks.

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

- 1312 ja 121 patsiendi monoteeraapial dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m² ja 75 mg/m².
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga.
- 40 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga.
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastutsumabiga.
- 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)) COSTART ja MedRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (1/10); sage (1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (1/1000 kuni < 1/100); harv (1/10000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoteeraapia 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 trastutsumabiga on esitatud kõrvalnähud (kõik raskusastmed), mis ilmnesid 10% patsientidest. Kombinatsioonravi trastutsumabiga põhjustas dotsetakseeli monoteeraapiaga 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 (5%), mis ilmnesid 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 õhetus, lööve koos sügelusega või ilma, pitsitustunne rindkeres, seljavalu, düspnoe, palavik või külmavärinad. Tõsiseid reaktsioone iseloomustas hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired:

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

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

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).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoterapia korral Dotsetakseel-ga annuses 100 mg/m²

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		

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Dotsetakseel 100 mg/m² monoteeraapia korral

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 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 819,9 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.

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoteeraapia korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m²

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² ja doksorubiiniga

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%)		

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

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ja 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		

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 32%); Febriilne neutropeenia (k.a. neutropeenia koos palaviku ja antibiootikumide manustamisega) või neutropeeniline sepsis	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Psühhiaatrilised häired	Insomnia	
Närvisüsteemi häired	Paresteesia; peavalu; düsgeusia; hüpesteesia	
Silma kahjustused	Suurenenud pisaraeritus; konjunktiviit	
Südame häired		Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Lümfiturse	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks; kõri-neelupiirkonna valu; nasofarüingiit; düspnoe; köha; rinorröa	
Seedetrakti häired	Iiveldus; diarröa; oksendamine; kõhukinnisus; stomatiit; düspepsia; kõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; erüteem; lööve; küünte kahjustus	
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	Müalgia; artralgia; valu jäsemetes; luuvalu; seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; perifeerne turse; püreeksia; väsimus; limaskestade põletik; valu; gripilaadne haigusseisund; rindkere valu; külmavärinad	letargia
Uuringud	Kehakaalu tõus	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Dotsetakseel-ga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

Südame häired

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli tõusnud patsientidel, kes said trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes ainult dotsetakseeli saanutega (32% 3./4. astme neutropeeniat, võrreldes 22%, NCI-CTC kriteeriumite alusel). Tuleb märkida, et tõenäoliselt on tegemist alahindamisega, sest dotsetakseeli monoterapiaga annuses 100 mg/m² põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97% patsientidest, sellest 76% 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febrilise neutropeenia/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptin'i ja dotsetakseeliga (23% võrreldes 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² ja kapetsitabiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		Suuõõne kandidoos (3./4. aste: < 1%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 63%); Aneemia (3./4. aste: 10%)	Trombotsütopeenia (3./4. aste: 3%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1%); Isutus	Dehüdratsioon (3./4. aste: 2%)
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: < 1%); Paresteesia (3./4. aste: < 1%)	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%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
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. astine bilirubiinisalduse tõus veres (9%);

Kõrvaltoimete tabel eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel- ga annuses 75 mg/m² ja prednisooni või prednisolooniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	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 vatsake funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3./4. aste: 0%); Düspnoe (3./4. aste: 0,6%); Köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 2,4%); Diarröa (3./4. aste: 1,2%); Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%); Oksendamine (3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (mitte tõsine)	Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia (3./4. aste: 0,3%); Müalgia (3./4. aste: 0,3%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus (3./4. aste: 3,9%); Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805) – ühendandmed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 2,4%); Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 3%); Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%); Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);	Minestamine (3./4. aste: 0%); Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%); Unisus (3./4. aste: 0%)
Silma kahjustused	Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)	Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);	
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,2%)	Südame paispuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Õhetus (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (3./4. aste: 0%); Flebiit (3./4. aste: 0%)	Lümfitorse (3./4. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha (3./4. aste: 0%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 5,0%); Stomatiit (3./4. aste: 6,0%); Oksendamine (3./4. aste: 4,2%); Diarröa (3./4. aste: 3,2%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%)	Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (püsiv: <3%); Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)		
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)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (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%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805)

Närvisüsteemi häired

Lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähi uuringu (TAX316) 84 patsiendist, kellel oli perifeerne sensoorne neuropaatia pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 10 patsiendil.

Südame häired

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

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomiopaatia tõttu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini.

Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 96 kuud) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsis alopeetsia järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas.

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

TAX316 uuringu 202 patsiendist, kellel oli amenorröa pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 121 patsiendil.

GEICAM 9805 uuringus püsis amenorröa järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

TAX316 uuringu TAC rühma 119 patsiendist, kellel oli perifeerne turse, täheldati selle jätkumist 19 patsiendil ja FAC rühma 23 patsiendist 4 patsiendil.

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st TAC rühmas ja 1 patsiendil 2-st FAC rühmas pärast keemiaravi lõppu ning ei taandunud järelkontrolliperioodil (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud). Asteenial püsis järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühmas ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas.

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

TAX316 uuringu 10-aastase järelkontrolli lõpuks teatati ägedast leukeemiast TAC rühmas 4 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st. Müelodüsplastilisest sündroomist teatati TAC rühmas 2 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st.

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

Neutropeenilised tüsistused

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

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

	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)

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 20,9%); Neutropeenia (3./4. aste: 83,2%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 8,8%); Febriilne 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%); Oksendamise (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%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%)	Lööve, sügelus (3./4. aste: 0,7%); Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,7%); Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 19,0%); Palavik (3./4. aste: 2,3%); vedelikupeetus (tõsine/eluohtlik: 1%)	

Kõrvaltoimete valikuline kirjeldus mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel -ga annuses 75 mg/ m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Kõrvaltoimete tabel pea- ja kaelapiirkonna vähi kombinatsioonravi korral Dotsetakseel-ga annuses 75 mg/m² ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

- Induktsioonkemoterapia, 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	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
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/od ünofaagia (3./4. aste: 0,6%); Kõhuvalu; Düspepsia; Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)	Sügelev lööve; Naha kuivus; Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)	
Lihask-skeleti, sidekoe ja luukahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%); Püreeksia (3./4. aste: 0,6%); Vedelikupeetus; Ödeem		
Uuringud		Kehakaalu tõus	

- Induktsioonkemoterapia, 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	Neutroopenia (3./4. aste: 83,5%); Aneemia (3./4. aste: 12,4%); Trombotsütoopenia (3./4. aste: 4,0%); Febriilne neutroopenia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);	Pearinglus (3./4. aste 2,0%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%);	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus	Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 2,0%)	Müokardi isheemia
Vaskulaarsed häired			Venoossed häired
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 13,9%); Stomatiit (3./4. aste: 20,7%); Oksendamine (3./4. aste: 8,4%); Diarröa (3./4. aste: 6,8%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4.aste:12,0%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%)	Düspepsia (3./4. aste: 0,8%); Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%) Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%); Sügelev lööve	Naha kuivus; Ketendus	
Lihase-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

Turuletulekujärgne kogemus

Hea- ja pahaloormulised kasvajad (k.a tsüstid ja polüübid)

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 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 ülemäärast pisaratevoolust. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist.

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, mõnedel juhtudel interstitsiaalsest pneumooniast/pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pulmonaalsest fibroosist ja hingamispuudulikkusest, mõnikord fataalne. 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 epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

Neerude ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

Ainevahetuse ja toitumise häired

Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seotud dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvajavastased ained, taksaanid, ATC kood: L01CD 02

Toimemehhanism

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 mikrotuubulaarse võrgustiku rakkudes, mis on eluliselt vajalikud raku mitootiliste ja interfaasi funktsioonide jaoks.

Farmakodünaamilised toimed

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese 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 rakutsüklit sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvajavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja toimed

Rinnanäärme vähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähiga adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS 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 doksorubiitsiini annuses 50 mg/m² and tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/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 ravitsükli 3–nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1–tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G–CSF-i. TAC ravihaara patsientidele manustati

antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda päevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravihaara östrogeen- ja/või progesteroonretseptor -positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast kemoteraapia ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravihaaras ja 72% patsientidest FAC ravihaaras.

Tehti kaks vaheanalüüsi ja üks lõplik analüüs. Esimene vaheanalüüs kavandati teha 3 aasta möödumisel poolte osalejate uuringusse värbamise kuupäevast. Teine vaheanalüüs tehti pärast kokku 400 haigusvaba elulemuse sündmuse registreerimist, seega oli mediaanne järelkontrolliperioodi kestus 55 kuud. Lõplik analüüs tehti pärast seda, kui kõik patsiendid olid jõudnud oma 10 aasta järelkontrolli visiidini (välja arvatud, kui neil oli olnud haigusvaba elulemuse sündmus või nad olid varem järelkontrollilt kadunud). Haigusvaba elulemus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja ja üldine elulemus oli teisene tulemusnäitaja.

Lõplik analüüs tehti 96-kuulise tegeliku mediaanse järelkontrolli perioodiga. See näitas oluliselt pikemat haigusvaba elulemust TAC ravihaaras FAC-ga võrreldes. 10 aasta jooksul oli relapside esinemissagedus TAC ravihaaras 39%, mis on oluliselt madalam kui 45% FAC ravihaaras (st absoluutse riski vähenemine 6%, $p = 0,0043$). 10 aasta üldine elulemus TAC ravihaaras oli 76%, mis on oluliselt suurem kui 69% FAC ravihaaras (st surma absoluutse riski vähenemine 7%, $p = 0,002$). Kuna 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidel haigusvabale elulemusele ja üldisele elulemusele täheldatud kasulikkus ei olnud statistiliselt oluline, ei näidanud lõplik analüüs täielikult TAC-ravi positiivset kasu/riski suhet 4 ja enama lümfisõlme haaratusega patsientidele.

Üldiselt näitavad uuringu tulemused TAC-ravi positiivset kasu/riski suhet FAC-raviga võrreldes.

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	0,80	0,68–0,93	0,0043	0,74	0,61–0,90	0,0020
1–3	467	0,72	0,58–0,91	0,0047	0,62	0,46–0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70–1,09	0,2290	0,87	0,67–1,12	0,2746

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

Opereeritava, lümfisõlm-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 dotsetakseeliga 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 doksorubitsiini 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 vahetega 6 tsükli. Dotsetakseel 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.

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

Patsientide alarühm	Patsientide arv TAC rühmas	Haigusvaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0,68	0,49-0,93
1. vanusekategooria			
<50ans	260	0,67	0,43-1,05
>50ans	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

Patsientide alarühm	Patsientide arv TAC rühmas	Haigusvaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
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	FAC	Riskide suhe (TAC/FAC)	
Alagrupid	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-väärtus
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–fluorouratsiiligaatsiil, 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.

Dotsetakseeli monoterapia

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

Patsientidel, kelle ravi alküüliiva 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 kardialese 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 kauglearenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiat 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 langust 20% (13,1% vs 6,1%, absoluutset LVEF langust 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 trastutsumabiga

Dotsetakseeli ja trastutsumabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt kemoterapiat mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnaäärmevähiga patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravihaara, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m²) monoterapiast või kombinatsioonis trastutsumabiga. Dotsetakseeli ja trastutsumabi kombinatsioonravi osutus efektiivseks sõltumata eelnevalt teostatud adjuvantravist antratsükliinidega. Käesolevas uuringus määrati HER2 positiivsus peamiselt immuunhistokeemilisel meetodil (IHK). Väikse arvu patsientide puhul kasutati fluorestsents *in situ* hübriidsatsioonmeetodit (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 trastutsumabiga ¹ n = 92	Dotsetakseel ¹ n = 94
Ravivastus (95% CI)	61% (50–71)	34% (25–45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
TTP mediaan (kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	30,5 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 (*Estimated median survival*)

Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline ravi oli ebaõnnestunud. Uuringusse randomiseeritud 255 patsienti said ravi dotsetakseeli (75 mg/m^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) monoteraapiana. 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).

Mitte-väikerakk 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/m^2 dotsetakseeli grupis võrreldes parima toetava raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m^2 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 plaatinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel

III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB staadiumi mitte-väikerakk kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks kemoteraapiat. Patsiendid randomiseeriti kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m^2 1 tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m^2 30–60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseeli 75 mg/m^2 1 tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30–60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbini (V) 25 mg/m^2 6–10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m^2 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):			
Elulemuse mediaan (kuudes)	11,3	10,1	Riski suhe: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1 aasta elulemus (%)	46	41	Ravi erinevus: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2 aasta elulemus (%)	21	14	Ravi erinevus: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Progresseerumiseni kulunud aja mediaan (nädalates)	22,0	23,0	Riski suhe: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Üldine ravivastus (%)	31,6	24,5	Ravi erinevus: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Eesnäärmevähk

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:

- dotsetakseel 75 mg/m² kord 3 nädala järel, 10 tsüklit,
- dotsetakseel 30 mg/m² manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6 nädalase tsükli jooksul, 5 tsüklit,
- Mitoksantroon 12 mg/m² kord 3 nädala järel, 10 tsüklit. Kõiki 3 raviskeemi manustati pidevalt kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda päevas.

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga 3 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 iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	335	334	337
Keskmine elulemus (kuud)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0–21,2)	(15,7–19,0)	(14,4–18,6)
Riskimäär	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	--
p-väärtus [†] *	0,0094	0,3624	--
Patsientide arv	291	282	300
PSA** ravivastus (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5–51,3)	(41,9–53,9)	(26,4–37,3)
p-väärtus*	0,0005	< 0,0001	--

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	153	154	157
Valu ravivastus (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1–42,7)	(24,0–39,1)	(15,5–28,9)
p-väärtus*	0,0107	0,0798	--
Patsientide arv	141	134	137
Tuumori ravivastus (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2–18,6)	(4,2–14,2)	(3,0–12,1)
p-väärtus*	0,1112	0,5853	--

†Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

*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 kemoteeraapiat 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 elulemusketus oli oluliselt (p = 0,0201) pikem TCF ravihaaras, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, 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/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 tsüklit, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tumori 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/m² ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsüklit, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tumori 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 Gy–2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguannuseni 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 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	

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
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 median kuudes (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Riskide suhe (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-väärtus	0,0457	

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

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

** logaritmiline astaktest

***Chi-ruut test

Elukvaliteedi näitajad

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

Kliinilise kasu näitajad

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

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

- Induktsioonkemoteraapia, 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 (TAX324). 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/m² dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m², manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 1000 mg/m² päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioteraapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² päevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) KRT-d. Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioon kemoteraapia 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, koguannusega 70–72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist reseksiooni 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)
Riskide suhe: (95% CI) *p-väärtus	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Keskmine PFS (kuud) (95% CI)	35,5 (19,3–NA)	13,1 (10,6–20,2)
Riskide suhe: (95% CI) **p-väärtus	0,71 (0,56–0,90) 0,004	
Parim üldine ravivastus (CR +PR) kemoterapiale (%) (95% CI)	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
***p-väärtus	0,070	
Parim üldine ravivastus (CR + PR) uuringuravile kemoterapia +/- kemoradioterapia (%) (95% CI)	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
***p-väärtus	0,209	

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

*kohandamata logaritmiline astaktest

**kohandamata logaritmiline astaktest, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

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

NA – ei ole kohaldatav

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel 20–115 mg/m² ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas 3-osalise farmakokineetilise mudeliga , , ja faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

Jaotumine

100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma kõrgtase 3,7 g/ml, vastav AUC oli 4,6 h. g/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.

Eritumine

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 tunni jooksul ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja 3 vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit muutumatul kujul.

Eirirühmad

Vanus ja sugu

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

Maksakahjustus

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

Vedelikupeetus

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

Kombinatsioonravi

Doksorubitsiin

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

Kapetsitabiin

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

Tsisplatiin

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

Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil

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

Prednisoon ja deksametasoon

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

Prednisoon

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Veevaba etanool
Sidrunhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
12 kuud.

Pärast viaali avamist

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb kohe kasutada. Kui kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Infusioonikotti lisatuna

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning ravimpreparaat tuleb kohe kasutada. Kui kohe ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Nõuetekohaselt mittepölvinüülkloriidist infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas i.v. infusiooniks kuluv üks tund).

Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C–8°C.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 ml läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal bromobutüülist korgi, alumiiniumsulguri ja eemaldatava (*flip-off*) plastkaanega, milles on 10 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Karbis on 1 viaal või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Docetaxel Mylan on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega peab olema ettevaatlik selle käsitlemisel ja Docetaxel Mylani lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Mylani infusioonilahuse kontsentrati, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega.

Kui Docetaxel Mylani infusioonilahuse kontsentrati, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

Infusioonilahuse valmistamine

Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna mitut viaali.

Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust mg-des, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstlaid kasutades aseptiliselt vastav lahuse kontsentrati kogus sobivast hulgast viaalidest, mis sisaldavad 20 mg/ml dotsetakseeli. Nt 140 mg dotsetakseeli jaoks on tarvis 7 ml dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentrati.

Süstige vajalik lahusekontsentrati kogus 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust.

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

Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

Infusioonikotis olev lahus tuleb kasutada ära 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja normaalsetes valgustingimustes, kaasa arvatud üks tund patsiendile infundeerimist.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb Docetaxel Mylani lahuse kontsentrati või lahjendatud lahust kontrollida visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavad lahused ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/748/005 – 1 viaal
EU/1/11/748/006 – 5 viaali

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. jaanuar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOALE MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOALE MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Mylan 20 mg/ 1ml infusioonilahuse kontsentraat
dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba).
Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape. Täiendav info vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 1 ml

5 viaali 1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.

TÄHELEPANU: tõmmake viaalist vajalik kogus dotsetakseeli kontsentraati (**20 mg/ml**) ja lisage otse infusioonilahusesse. Vt kaasasolev valmistamisjuhise.

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaega vt lahjendatud ravimi infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/748/001 - 1 viaal
EU/1/11/748/002 - 5 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml steriilne kontsentraat
dotsetakseel
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat
dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba). Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape. Täiendav info vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 1 ml

5 viaali 1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.

TÄHELEPANU: tõmmake viaalist vajalik kogus dotsetakseeli kontsentraati (**20 mg/ml**) ja lisage otse infusioonilahusesse. Vt kaasasolev valmistamisjuhise.

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaega vt lahjendatud ravimi infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/748/003 - 1 viaal
EU/1/11/748/004 - 5 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml steriilne kontsentraat
dotsetakseel
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

80 mg / 4 ml

6. MUU

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml infusioonilahuse kontsentraat
dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba). Üks viaal 10 ml kontsentraadiga sisaldab 200 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape. Täiendav info vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal 1 ml
5 viaali 1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.

TÄHELEPANU: tõmmake viaalist vajalik kogus dotsetakseeli kontsentraati (**20 mg/ml**) ja lisage otse infusioonilahusesse. Vt kaasas olev valmistamisjuhis.

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaega vt lahjendatud ravimi infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/748/005 - 1 viaal
EU/1/11/748/006 - 5 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

MINIMAALSED ANDMEDMIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL VIAALI ETIKETT
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml steriilne kontsentraat
dotsetakseel
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

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

200 mg/10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml ja milleks seda kasutatakse

Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Mylani rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitte-väikerakk kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Mylani manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubiitsiiniga, kombinatsioonis trastutsumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Docetaxel Mylani manustada kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Mylani manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml kasutamist

Ärge kasutage Docetaxel Mylani

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

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

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

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

Muud ravimid ja Docetaxel Mylan

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest Docetaxel Mylan või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Mylani EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

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

Ravi ajal Docetaxel Mylani 'ga ei tohi te last rinnaga toita..

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid autojuhtimise ja masinatega töötamise mõjule ei ole teostatud.

Docetaxel Mylan sisaldab etanooli (alkohol)

Ravim sisaldab 50 mahuprotsenti etanooli (alkoholi), s.t kuni 0,395 g viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile viaalis.

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

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

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml kasutada

Docetaxel Mylani manustab teile tervishoiutöötaja.

Tavaline annus

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m²) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

Manustamise meetod ja manustamisviis

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

Manustamissagedus

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist Docetaxel Mylanile. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

Docetaxel Mylani manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad Docetaxel Mylani kõrvaltoimed olla tõsisemad.

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

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

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

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

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

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

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus

- palavik; kui see tekib, teatage oma arstile otsekohe
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamusel juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma),
- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne seeninfektsioon (kandidoos)
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südamerütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

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

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- turse jämesoole, peensoole põletik; soole mulgustumine
- verehüübed.

Teadmata esinemissagedus:

- intertsitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega).
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina tursest silmas (tsüstiline maakula ödeem),
- naatriumi sisalduse vähenemine teie veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Kasutage viaal ära kohe pärast selle avamist. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitamisaegade ja -tingimuste eest kasutamisel kasutaja.

Mikrobioloogilisest aspektist peab lahjendamine toimuma kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Ravim tuleb pärast mitte-PVC infusioonikotti lisamist kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitamisaegade ja -tingimuste eest kasutamisel kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, kaasa arvatud üks tund infusiooni.

Soovituste kohaselt valmistatud infusioonilahuse füüsikalist ja keemilist stabiilsust on tõestatud mitte-PVC kottides kuni 48 tundi säilitamisel temperatuuril 2°C kuni 8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastatud, mistõttu võib aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekkimisel ei tohi lahust enam kasutada ja see tuleb ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml sisaldab

Toimeaine dotsetakseel. Iga ml dotsetakseelilahust sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba).

Üks viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Abiained on polüsorbaat 80 ja sidrunhape.

Kuidas Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml välja näeb ja pakendi sisu

Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentratsioon on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Kontsentrati turustatakse läbipaistvas värvitus klaasviaalis, millel on kummikork ja eemaldatav plastkork.

Üks viaal sisaldab 1 ml kontsentrati.

Igas karbis on 1 või 5 viaali.

Müügiloo hoidja ja tootja

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V.
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

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

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

DOCETAXEL MYLAN INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTAMISE ETTEVALMISTAMINE

On oluline, et te enne Docetaxel Mylani infusioonilahuse valmistamist käesolevad kasutusjuhised täies mahus hoolikalt läbi loeksite.

Soovitused ohutuks käsitlemiseks:

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

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

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks:

Infusioonilahuse valmistamine

ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentraat, mis sisaldub ainult 1 viaalis).

Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentraadi viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentraadilahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati kalibreeritud süstlasse.

Docetaxel Mylani viaali dotsetakseeli kontsetratsioon on 20 mg/ml

- Süstige ühe süstena (ühekorraga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg

dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
 - Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.
 - Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund).
- Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C-8°C. Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Mylan infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Hävitamine:

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

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel

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

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

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml ja milleks seda kasutatakse

Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Mylani rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitte-väikerakk kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Mylani manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubiiniga, kombinatsioonis trastutsumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Docetaxel Mylani manustada kombinatsioonis doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Mylani manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi ravis manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml kasutamist

Ärge kasutage Docetaxel Mylani

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

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

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

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

Muud ravimid ja Docetaxel Mylan

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest Docetaxel Mylan või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Mylani EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

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

Ravi ajal Docetaxel Mylani 'ga ei tohi te last rinnaga toita.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid autojuhtimise ja masinatega töötamise mõjule ei ole teostatud.

Docetaxel Mylan sisaldab etanooli (alkohol)

Ravim sisaldab 50 mahuprotsenti etanooli (alkoholi), s.t kuni 1,58 g viaalis, mis vastab 40 ml õllele või 17 ml veinile viaalis.

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

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

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml kasutada

Docetaxel Mylani manustab teile tervishoiutöötaja.

Tavaline annus

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m²) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

Manustamismeetod ja manustamisviis

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

Manustamissagedus

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist Docetaxel Mylanile. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

Docetaxel Mylani manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad Docetaxel Mylani kõrvaltoimed olla tõsisemad.

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

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

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

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

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

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus

- palavik; kui see tekib, teatage oma arstile otsekohe
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamusel juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma),
- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne seeninfektsioon (kandidoos)
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südamerütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

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

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- turse jämesoole, peensoole põletik; soole mulgustumine
- verehüübed.

Teadmata esinemissagedus:

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega).
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina turses silmas (tsüstiline maakula ödeem),

- naatriumi sisalduse vähenemine teie veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Kasutage viaal ära kohe pärast selle avamist. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitamisaegade ja -tingimuste eest kasutamisel kasutaja.

Mikrobioloogilisest aspektist peab lahjendamine toimuma kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Ravim tuleb pärast mitte-PVC infusioonikotti lisamist kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitamisaegade ja -tingimuste eest kasutamisel kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, kaasa arvatud üks tund infusiooni.

Soovituste kohaselt valmistatud infusioonilahuse füüsikalist ja keemilist stabiilsust on tõestatud mitte-PVC kottides kuni 48 tundi säilitamisel temperatuuril 2°C kuni 8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastatud, mistõttu võib aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekkimisel ei tohi lahust enam kasutada ja see tuleb ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml sisaldab

Toimeaine dotsetakseel. Iga ml dotsetakseelilahust sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba).

Üks viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

Abiained on polüsorbaat 80 ja sidrunhape.

Kuidas Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml välja näeb ja pakendi sisu

Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentratsioon on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Kontsentrati turustatakse läbipaistvas värvitus klaasviaalis, millel on kummikork ja eemaldatav plastkork.

Üks viaal sisaldab 4 ml kontsentrati.

Igas karbis on 1 või 5 viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V.
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

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

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajale:

DOCETAXEL MYLAN INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTAMISE ETTEVALMISTAMINE

On oluline, et te enne Docetaxel Mylani infusioonilahuse valmistamist käesolevad kasutusjuhised täies mahus hoolikalt läbi loeksite.

Soovitused ohutuks käsitlemiseks:

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

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

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks:

Infusioonilahuse valmistamine

ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentraat, mis sisaldub ainult 1 viaalis).

Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentraadi viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentraadilahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati kalibreeritud süstlasse.

Docetaxel Mylani viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml

- Süstige ühe süstena (ühekorraga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg

dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
 - Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb kohe kasutada. Kui kohe ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.
 - Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund).
- Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C–8°C. Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Mylan infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Hävitamine:

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

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel

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

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

Infolehes sisukord

1. Mis ravim on Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Docetaxel Mylan ja milleks seda kasutatakse

Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoideks nimetatavate kasvavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Mylani rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitte-väikerakk kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Mylani manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubiiniga, kombinatsioonis trastutsumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Docetaxel Mylani manustada kombinatsioonis doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Mylani manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Docetaxel Mylani kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml kasutamist

Ärge kasutage Docetaxel Mylani

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

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

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

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

Muud ravimid ja Docetaxel Mylan

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest Docetaxel Mylan või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Enne mis tahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Mylani EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

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

Ravi ajal Docetaxel Mylan'ga ei tohi te last rinnaga toita.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid autojuhtimise ja masinatega töötamise mõjule ei ole teostatud.

Docetaxel Mylan sisaldab etanooli (alkohol)

Ravim sisaldab 50 mahuprotsenti etanooli (alkoholi), s.t kuni 3,95 g viaalis, mis vastab 100 ml õllele või 40 ml veinile viaalis.

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

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

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml kasutada

Docetaxel Mylani manustab teile tervishoiutöötaja.

Tavaline annus

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m²) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

Manustamise meetod ja manustamisviis

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

Manustamissagedus

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist Docetaxel Mylanile. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

Docetaxel Mylani manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad Docetaxel Mylani kõrvaltoimed olla tõsisemad.

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

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

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

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

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

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

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

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

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne seeninfektsioon (kandidoos)
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südamerütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

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

- minesamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- turse jämesoole, peensoole põletik; soole mulgustumine
- verehüübed.

Teadmata esinemissagedus:

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega).
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina tursest silmas (tsüstiline maakula ödeem),
- naatriumi sisalduse vähenemine teie veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Kasutage viaal ära kohe pärast selle avamist. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitamisaegade ja -tingimuste eest kasutamisel kasutaja.

Mikrobioloogilisest aspektist peab lahjendamine toimuma kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Ravim tuleb pärast mitte-PVC infusioonikotti lisamist kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitamisaegade ja -tingimuste eest kasutamisel kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, kaasa arvatud üks tund infusiooni.

Soovituste kohaselt valmistatud infusioonilahuse füüsikalist ja keemilist stabiilsust on tõestatud mitte-PVC kottides kuni 48 tundi säilitamisel temperatuuril 2°C kuni 8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastatud, mistõttu võib aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekkimisel ei tohi lahust enam kasutada ja see tuleb ära visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml sisaldab

Toimeaine dotsetakseel. Iga ml dotsetakseelilahust sisaldab 40 mg dotsetakseeli (veevaba).

Üks viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Abiained on polüsorbaat 80 ja sidrunhape.

Kuidas Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml välja näeb ja pakendi sisu

Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentratsioon on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Kontsentrati turustatakse läbipaistvas värvitus klaasviaalis, millel on kummikork ja eemaldatav plastkork.

Üks viaal sisaldab 10 ml kontsentrati.

Igas karbis on 1 või 5 viaali.

Müügiloo hoidja ja tootja

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Prantsusmaa

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V.
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

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

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

DOCETAXEL MYLAN INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTAMISE ETTEVALMISTAMINE

On oluline, et te enne Docetaxel Mylani infusioonilahuse valmistamist käesolevad kasutusjuhised täies mahus hoolikalt läbi loeksite.

Soovitused ohutuks käsitlemiseks:

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

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

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks:

Infusioonilahuse valmistamine

ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentraat, mis sisaldub ainult 1 viaalis).

Docetaxel Mylan infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentraadi viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentraadilahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati kalibreeritud süstlasse.

Docetaxel Mylani viaali dotsetakseeli kontsetratsioon on 20 mg/ml

- Süstige ühe süstena (ühekorraga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg

dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
 - Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.
 - Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund).
- Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C–8°C. Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Mylan infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Hävitamine:

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