

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml kontsentraadi viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli. Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks kontsentraadi viaal sisaldab 25,1% (w/w) veevaba etanooli (181 mg veevaba etanooli).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti.

Kontsentraat on selge viskoosne, kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Lahusti on värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Docetaxel Teva kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga on näidustatud adjuvantseks raviks patsientidele, kellel on:

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

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

Docetaxel Teva kombinatsioonis doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnaäärme kartsinoomi raviks patsientidele, kes ei ole varem saanud selle haiguse raviks tsütotoksilist ravi.

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

Docetaxel Teva kombinatsioonis trastuzumabiga on näidustatud metastaseerunud HER2-ülekspressiooniga rinnaäärmevähhi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

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

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Docetaxel Teva on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi raviks eelneva keemiaravi ebaõnnestumisel.

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

Eesnäärmevähk

Docetaxel Teva kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud kastratsioonresistentse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide raviks.

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

Mao adenokartsinoom

Docetaxel Teva kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud mao metastaatilise adenokartsinoomi, k.a gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dotsetakseeli tohib kasutada tsütotoksilisele keemiaravile spetsialiseerunud osakondades ning seda tohib manustada üksnes kasvajakavastasele keemiaravile kvalifitseerunud arsti juhendamisel (vt lõik 6.6).

Annustamine

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

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

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

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

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-positiivse ja lümfisõlm-negatiivse rinnanäärmevähiga adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubiitsiini manustamist

annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m² 6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (TAC režiim) (vt ka “Annuste kohandamine ravi käigus”).

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoteraapia puhul 100 mg/m². Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses 75 mg/m² kombineerituna doksorubitsiiniga (50 mg/m²).

Kombinatsioonravis trastuzumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m² iga kolme nädala järel, koos trastuzumabiga, mida manustatakse iga nädal. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimese annuse manustamist. Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastuzumabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastuzumabi annust hästi. Trastuzumabi annuse ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² iga kolme nädala järel, kombinatsioonis koos kapetsitabiini annusega 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala jooksul, millele järgneb 1-nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse arvutamist vastavalt kehapiinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Varem keemiaravi mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele soovitatav raviskeem on dotsetakseel annuses 75 mg/m², millele järgneb otsekohe tsisplatiini infusioon annuses 75 mg/m² kestusega 30...60 minutit. Eelneva plaatinat sisaldanud keemiaravi ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m² monoteraapiana.

Eesnäärmevähk

Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m². Prednisooni või prednisolooni manustatakse pidevalt 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Metastaatiline hormoon tundlik eesnäärmevähk

Soovitatav dotsetakseeli annus on 75 mg/m² iga 3 nädala järel, kokku 6 tsükli. Prednisooni või prednisolooni võib manustada pidevalt 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m², manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiini annus 75 mg/m², manustatuna 1 kuni 3-tunnise infusioonina (mõlemad ainult 1. päeval), millele järgneb 5-fluorouratsiili annus 750 mg/m² ööpäevas, manustatuna 5 päeva jooksul 24-tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu.

Ravi korraldatakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Hematoloogilise toksilisuse riski vähendamiseks tuleb profülaktiliselt kasutada G-CSF-i (vt ka “Annuste kohandamine 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 raviharu patsiendid TAX 323 ja TAX 324 uuringutes said profülaktiliselt antibiootikume.

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb radioteraapia (TAX 323)
Pea ja kaelapiirkonna mitte-opereeritava lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiini annus 75 mg/m² 1 tunni jooksul esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina annuses 750 mg/m² ööpäevas viis päeva. Raviskeemi korraldatakse 3-nädalaste vahedega 4 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama radioteraapiat.
- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)
Pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud (tehniliselt mitteresetseeritav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) lamerakk-kartsinoomiga (SCCHN) patsientide

induktsioonraviks on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m^2 1-tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiini annus 100 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise infusioonina ja seejärel püsiinfusioonina 5-fluorouratsiili annus 1000 mg/m^2 ööpäevas 1. päevast 4. päevani. Seda raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 3 tsüklit. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

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

Annuste kohandamine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on $\geq 1500 \text{ rakku/mm}^3$.

Patsientidel, kellel on dotsetakseelravi käigus esinenud kas febriline neutropeenია neutrofiilide arvuga $< 500 \text{ rakku/mm}^3$ rohkem kui ühe nädala jooksul, rasked või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleb dotsetakseeli annust vähendada annuselt 100 mg/m^2 annuseni 75 mg/m^2 , ja/või annuselt 75 mg/m^2 annuseni 60 mg/m^2 . Kui patsiendil jätkuvad eespool mainitud reaktsioonid annusega 60 mg/m^2 , tuleb ravi katkestada.

Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksonubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kellel tekib febriline neutropeenია 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 esineb 3. või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama annuseni 60 mg/m^2 .

Kombinatsioonis tsisplatiiniga

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

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga

- Kapetsitabiini annuse muutmise kohta vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui patsiendil tekib esimest korda 2. raskusastme toksilisus, mis ei ole möödunud järgmise dotsetakseeli/kapetsitabiini manustamise ajaks, tuleb ravi edasi lükata, kuni raskusaste on taandunud astmeni 0...1 ning jätkata 100% algannustega.
- Kui patsiendil tekib teist korda 2. raskusastme toksilisus, või ükskõik mis ajal ravitsükli jooksul tekib esimest korda 3. raskusastme toksilisus, tuleb ravi edasi lükata kuni raskusaste on taandunud astmeni 0...1 ning siis jätkata dotsetakseeli annusega 55 mg/m^2 .
- Kui toksilisus tekib uuesti mõnes järgmises tsüklis, või tekib 4. raskusastme toksilisus, tuleb dotsetakseeli annustamine lõpetada.

Trastuzumabi annuse kohandamise kohta vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF kasutamisele tekib febriline neutropeenია, kauakestev neutropeenია või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama annuselt 75 mg/m^2 annuseni 60 mg/m^2 . Kui seejärel tekivad tüsistunud neutropeenია episoodid, peab dotsetakseeli annust vähendama annuselt 60 mg/m^2 annuseni 45 mg/m^2 . 4. raskusastme trombotsütopeenია korral peab dotsetakseeli annust vähendama annuselt 75 mg/m^2 annuseni 60 mg/m^2 . Järgnevates tsüklites ei tohi dotsetakseeli manustada, kuni neutrofiilide arv on taastunud tasemele $> 1500 \text{ rakku/mm}^3$ ja trombotsüütide arv on taastunud tasemele $> 100000 \text{ rakku/mm}^3$. Nimetatud toksilisuse nähtude püsimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

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

Toksilisus	Annuse kohandamine
3. astme kõhulahtisus	Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.
4. astme kõhulahtisus	Esimene episood: vähendage dotsetakseeli ja 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: lõpetage ravi.
3. astme stomatiit/mukosiit	Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: lõpetage ainult 5-FU manustamine kõigis järgnevates tsüklites. Kolmas episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.
4. astme stomatiit/mukosiit	Esimene episood: lõpetage ainult 5-FU manustamine 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 neutropeenias (sh kauakestev neutropeenias, febriilne neutropeenias või infektsioon), kasutada G-CSF-i profülaktiliseks kaitseks (nt 6...15. päeval) kõigis järgnevates tsüklites.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Tuginedes farmakokineetilistele andmetele 100 mg/m² dotsetakseeli monoterapiaga on patsientidel, 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 soovitatav annus 75 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele, kellel on seerumi bilirubiinisaldus >ULN ja/või ALAT ja ASAT >3,5 korda suurem kui ULN ning samal ajal alkaalse fosfataasi aktiivsus >6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohi neil patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Pöördelisse kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi raviks kombinatsioon tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT ja/või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nendele patsientidele ei saa soovitada annuse kohandamist ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, välja arvatud range näidustuse olemasolul. Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel osana teiste näidustuste kombinatsioonravist.

Lapsed ja noorukid

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

Docetaxel Teva 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

Populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes puuduvad erijuhised kasutamiseks eakatel. Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on 60-aastastel ja vanematel patsientidel soovitatav kapetsitabiini algannust vähendada 75%-ni (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Manustamisviis

Ravimipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

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

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Hematoloogia

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

Juhul kui dotsetakseeli ravikuuri ajal tekib raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³ seitse päeva või kauem), on soovitatav järgnevate ravikuuride puhul annust vähendada või võtta kasutusele sobivad sümptomaatilised meetmed (vt lõik 4.2).

G-CSF-i profülaktilisel manustamisel patsientidele, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (TCF), tekkisid febrilne neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon harvem. TCF ravi saavatele patsientidele peab manustama profülaktiliselt G-CSF-i, et vähendada tüsistunud neutropeenia (febrilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) riski. 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 TACskeemi 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).

Seedetrakti reaktsioonid

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

Patsiente tuleb ülitundlikkusreaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida, eriti esimese ja teise infusiooni ajal. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, seega peaksid olema kättesaadavad vahendid hüpotensiooni ja bronhospasmi raviks. Ülitundlikkusreaktsioonide esinemisel ei nõua kergemad sümptomid nagu punetus või lokaalsed nahareaktsioonid ravi katkestamist. Rasked reaktsioonid nagu raske hüpotensioon, bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem nõuavad siiski viivitamatut dotsetakseelravi katkestamist ja vastavat ravi. Patsientidele, kellel on tekkinud rasked ülitundlikkusreaktsioonid, ei tohiks dotsetakseeli uuesti

manustada. Patsientidel, kellel on eelnevalt tekkinud ülitundlikkusreaktsioon paklitakseelile, võib olla risk ülitundlikkusreaktsiooni tekkeks dotsetakseelile, k.a rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Neid patsiente tuleb dotsetakseeliga ravi alustamisel hoolikalt jälgida.

Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset naha erüteemi jäsemetel (peopesad ja jalatallad) koos tursega ning sellele järgneva deskvamatsiooniga. On teatatud rasketest sümptomitest, nagu lööbest koos sellele järgneva deskvamatsiooniga, mistõttu tuli ravi dotsetakseeliga katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

Ravi ajal dotsetakseeliga on teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos. Patsiente tuleb teavitada tõsiste nahailmingute tunnustest ja sümptomitest ning hoolikalt jälgida. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad tunnused ja sümptomid, tuleb kaaluda dotsetakseeli manustamise lõpetamist.

Vedelikupeetus

Patsiente, kellel esineb raskekujuline vedelikupeetus nagu 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

Patsientidel, kes saavad dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² ja kelle seerumi transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) on enam kui 1,5 korda kõrgem kui ULN ja kelle seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsus on samal ajal 2,5 korda kõrgem kui ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks nagu toksilised surmad, sh sepsis ja seedetrakti verejooks, mis võib olla fataalne, febriilne neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit ja asteenia. Seetõttu on kõrgeenenud maksafunktsiooni näitajatega patsientidele dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m² ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata enne ravi ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on >ULN ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on >3,5 korda kõrgem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus on >6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohi neil patsientidel kasutada, v.a juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi raviks kombinatsioon tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT ja/või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN, koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nendele patsientidele ei saa soovitada annuse kohandamist ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, välja arvatud range näidustuse olemasolul. Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel osana teiste näidustuste kombinatsioonravist.

Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Närvisüsteem

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

Kardiaalne toksilisus

Dotsetakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga saavatel patsientidel on täheldatud südamepuudulikkuse teket, eriti kui patsient on eelnevalt saanud antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) sisaldavat keemiaravi. Südamepuudulikkus võib olla mõõdukas kuni raske ning võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastuzumabiga peab patsiendi südame seisundit uurima. Ravi käigus (nt iga kolme kuu järel) peab veelgi patsientide südamefunktsiooni kontrollima, et aidata leida patsiente, kellel võib tekkida südamefunktsiooni häire. Täpsemat informatsiooni vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmias, k.a ventrikulaarsest tahhükardiast, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame seisundit.

Silma kahjustused

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

Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

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

Kasvaja lahustussündroom

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

Muud

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

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Tüsistunud neutropeenia

Patsientidel, kellel tekib tüsistunud neutropeenია (kauakestev neutropeenია, febriilne neutropeenია või infektsioon), peab kaaluma G-CSF-i manustamist ja annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Seedetrakti reaktsioonid

Sümptomid nagu varajane kõhuvalu ja kõhupiirkonna hellus, palavik, kõhulahtisus koos kaasuva neutropeeniaga või ilma võivad olla tõsise seedetrakti toksilisuse varajasteks ilminguteks ning vajavad kohest hinnangut ja ravi.

Südame paispuudulikkus

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

Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

Eakad

Hoiatused rinnanäärmevähi adjuvantravi korral

Andmed dotsetakseeli kasutamise kohta kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga > 70-aastastel patsientidel on piiratud.

Hoiatused kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral

Eesnäärmevähi uuringus manustati dotsetakseeli iga kolme nädala järel 333 patsiendile, kellest 209 patsiendi vanus oli 65 aastat või enam ja 68 patsienti olid üle 75-aastased. Dotsetakseeli manustamisel iga kolme nädala järel ilmnemise küünne muutused üle 65-aastastel patsientidel $\geq 10\%$ suurema esinemissagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, kõhulahtisus, anoreksia ja perifeerne turse ilmnemise $\geq 10\%$ suurema esinemissagedusega üle 75-aastastel patsientidel, võrreldes kuni 65-aastaste patsientidega.

Hoiatused hormoon tundliku eesnäärmevähi korral

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

Hoiatused mao adenokartsinoomi korral

300 patsiendist (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti II faasi osas), keda raviti 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 järgmiste kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus $\geq 10\%$ suurem kui noorematel patsientidel: letargia, stomatiit, neutropeeniline infektsioon.

Eakaid, kes saavad TCF ravi, peab hoolikalt jälgima.

Abiained

Etanool

See ravim sisaldab 181 mg alkoholi (veevaba etanooli) ühes viaalis (25,1 massiprotsenti).

Ravimi annuse 100 mg/m² manustamise (täiskasvanule kehakaaluga 70 kg) tulemusel on etanooli plasmakontsentratsioon 23 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 4 mg 100 ml-s.

Täiskasvanul, kes on joonud klaasi veini või 500 ml õlut, on veres alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt ligikaudu 50 mg 100 ml-s.

Kuna ravimit manustatakse tavaliselt aeglaselt 1 tunni jooksul, võib alkoholi toime olla vähene.

Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad nt propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ja kõrvaltoimete teket, eriti aeglase ja ebaküpse ainevahetusega väikelastel.

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste ja laste puhul.

Arvestada võimalike toimetega kesknärvisüsteemile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

In vitro uuringud on näidanud, et dotsetakseeli metabolismi võib mõjutada selliste ainete samaaegne manustamine, mis indutseerivad, inhibeervad või mida metaboliseerib (ja seega võib ensüümi konkureerivalt inhibeerida) tsütokroom P450–3A, näiteks tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust, kui patsiente ravitakse samaaegselt nende ravimitega, kuna esineb risk märkimisväärse koostoime tekkeks.

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suureneada 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 ei tuvastatud dotsetakseeli farmakokineetikale statistiliselt olulist toimet.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Rasedus

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta rasedatel naistel. 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, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Fertiilses eas naistele, keda ravitakse dotsetakseeliga, tuleb soovitada vältida rasestumist ja rasestumise korral oma raviarsti otsekohe informeerida.

Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas ta eritub inimestel rinnapiima. Seetõttu tuleb imetamine ravi ajaks dotsetakseeliga katkestada, sest imikul võivad tekkida kõrvaltoimed.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes oli dotsetakseelil genotoksiline toime ja dotsetakseel võib kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu soovatakse 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. Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus ja ravimi kõrvaltoimed võivad kahjustada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsiente tuleb seetõttu hoiatada alkoholi koguse ja ravimi kõrvaltoimete võimaliku mõju osas autojuhtimisele või masinate käsitlemise võimele ning soovitada mitte juhtida autot või käsitleda masinaid, kui nad kogevad ravi ajal neid kõrvaltoimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

- 1312 ja 121 patsiendil, kes said monoterapiat dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m² ja 75 mg/m²;
- 258 patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis doksorubiiniga;
- 406 patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga;
- 92 patsiendil, keda raviti dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsiooniga;
- 255 patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga;
- 332 patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga (TAX 327; esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 1276 patsiendil (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805), kes said dotsetakseeli kombinatsioonis doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendil (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti uuringu II faasi osas), kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 174 ja 251 pea ja kaela piirkonna vähiga patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 545 patsiendi ravil dotsetakseeliga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsioonraviga (STAMPEDE uuring).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste, 3...4. raskusaste = 3./4. aste, 4. raskusaste = 4. aste) COSTART ja MeDRA termineid.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoterapia kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on neutropeenia (mis oli pöörduv ja mittekumulatiivne, mediaan madalaima väärtuseni oli 7 päeva ja raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³) kestuse mediaan 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhulahtisus ja asteenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib suureneda dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

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

Kombinatsioonravi kohta kapetsitabiiniga on esitatud kõige sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$), millest teatati III faasi uuringus rinnanäärmevähi patsientidel, kellel antratsükliinravi oli ebaõnnestunud (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

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

Dotsetakseeliga on sageli täheldatud järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid.

Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust ja olid tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini teatatud sümptomiteks olid punetus, lööve koos kihelusega või ilma, pigistustunne rinnus, seljavalu, düspnoe ja palavik või külmavärinad. Rasketele reaktsioonidele oli iseloomulik hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

Raske perifeerse neurotoksilisuse ilmnedes on vajalik annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kergeid kuni mõõdukaid neurosensoorseid häireid iseloomustavad paresteesia, düsesteesia või valu, sh põletustunne. Neuromotoorseid nähte iseloomustab enamasti nõrkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

On täheldatud pöörduvaid nahareaktsioone, mida peeti üldiselt kergeteks kuni mõõdukateks. Nahareaktsioone iseloomustas lööve, sh lokaalne lööve peamiselt käe- ja jalalabadel (k.a raskekujuline käe-jala sündroom), samuti käsivartel, näol või rindkerel, millega kaasnes tihti kihelus. Lööve tekkis tavaliselt ühe nädala jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni.

Harvem teatati rasketest sümptomitest nagu lööve sellele järgneva deskvamatsiooniga, mis harva viisid dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamiseni (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raskeid küünte kahjustusi iseloomustab hüpo- või hüperpigmentatsioon ning mõnikord valu ja onühhholüüs.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged ning väljendusid hüperpigmentatsiooni, põletiku, nahapunetuse või -kuivuse, flebiidi või ekstravasatsiooni ja veenitursena. Vedelikupeetuse juhtude hulka kuuluvad näiteks perifeerne turse ja harvem pleura efusioon, perikardi efusioon, astsiit ja kehakaalu suurenemine. Perifeerne turse algab tavaliselt 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 dotsetakseeliga 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%; sh sepsis ja pneumoonia, fataalne 1,7%)	Infektsioonid koos 4. astme neutropeeniaga (3./4. aste: 4,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 76,4%); Aneemia (3./4. aste: 8,9%); Febriilne neutropeenia	Trombotsütopeenia (4. aste: 0,2%)	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 5,3%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 4,1%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 4%); Düspeesia (raske: 0,07%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon; Hüpertensioon; Hemorraagia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (raske: 2,7%)		
Seedetrakti häired	Stomatiit (3./4. aste: 5,3%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 4%); Iiveldus (3./4. aste: 4%); Oksendamine (3./4. aste: 3%)	Kõhukinnisus (raske: 0,2%); Kõhuvalu (raske: 1%); Seedetrakti verejooks (raske: 0,3%)	Ösofagiit (raske: 0,4%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Nahareaktsioon (3./4. aste: 5,9%); Kõõnte kahjustused (raske: 2,6%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske: 1,4%)	Artralgia	
Üldised häired ja	Vedelikupeetus	Süstekoha reaktsioon;	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
manustamiskoha reaktsioonid	(raske: 6,5%) Asteenial (raske: 11,2%); Valu	Mittekardiaalne valu rindkeres (raske: 0,4%)	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (<5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi tõus veres (<4%); 3./4. astme ASAT tõus (<3%); 3./4. astme ALAT tõus (<2%)	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus dotsetakseel 100 mg/ m² monoterapiaga 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 monoterapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/m². Nahud 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 mediaanaeg vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (kumulatiivse annuse mediaan: 818,9 mg/m²) hilines mõõduka ja raske vedelikupeetuse algus, võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan: 489,7 mg/m²); siiski teatati sellest mõnedel patsientidel esimeste ravikuuride ajal.

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapiaga korral dotsetakseeliga 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 (4. aste: 54,2%); Aneemia (3./4. aste: 10,8%); Trombotsütopeenia (4. aste: 1,7%)	Febriilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte raske)
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 raske)
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 3,3%); Stomatiit (3./4. aste: 1,7%); Oksendamine (3./4. aste: 0,8%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 1,7%)	Kõhukinnisus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,8%)	Küünte kahjustused (raske: 0,8%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (raske: 12,4%); Vedelikupeetus (raske: 0,8%); Valu	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (<2%)

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² ja doksorubitsiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 7,8%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 91,7%); Aneemia (3./4. aste: 9,4%); Febriilne neutropeenia; Trombotsütopeenia (4. aste: 0,8%)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,2%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 0,4%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,4%)	
Südame häired		Südamepuudulikkus; Arütmia (mitte raske)	
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 5%); Stomatiit (3./4. aste: 7,8%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 6,2%); Oksendamine (3./4. aste: 5%); Kõhukinnisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustused (raske 0,4%); Nahareaktsioon (mitte raske)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha	Asteenial (raske: 8,1%); Vedelikupeetus	Süstekoha reaktsioon	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
reaktsioonid	(raske: 1,2%); Valu		
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (<2,5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi tõus veres (<2,5%)	3./4. astme ASAT tõus (<1%); 3./4. astme ALAT tõus (<1%)

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² ja tsisplatiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 5,7%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 51,5%); Aneemia (3./4. aste: 6,9%); Trombotsütopeenia (4. aste: 0,5%)	Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 2,5%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 3,7%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon (3./4. aste: 0,7%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 9,6%); Oksendamine (3./4. aste: 7,6%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 6,4%); Stomatitiit (3./4. aste: 2%)	Kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustused (raske 0,7%); Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,2%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske: 0,5%)		
Üldised häired ja	Asteenial (raske: 9,9%);	Süstekoha reaktsioon;	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus (raske: 0,7%); Palavik (3./4. aste: 1,2%)	Valu	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (2,1%); 3./4. astme ALAT tõus (1,3%)	3./4. astme ASAT tõus (0,5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi tõus veres (0,3%)

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga 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 (sh palavikuga ja antibiootikumide kasutamisega seotud neutropeenia) või neutropeeniline sepsis	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Psühhiaatrilised häired	Unetus	
Närvisüsteemi häired	Paresteesia; Peavalu; Düsgeusia; Hüpoesteesia	
Silma kahjustused	Suurenenud pisaravool; Konjunktiviit	
Südame häired		Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Lümfödeem	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks; Farüngolarüngeaalne valu; Nasofarüngiit; Düspnoe; Köha; Rinorröa	
Seedetrakti häired	Iiveldus; Kõhulahtisus; Oksendamine; Kõhukinnisus; Stomatiit; Düspepsia; Kõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Erüteem; Lööve; Küünte kahjustused	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia; Artralgia; Valu jäsemetes; Luuvalu; Seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial; Perifeerne turse; Püreeksia; Väsimus; Limaskesta põletik; Valu; Gripilaadne haigestumine; Valu rindkeres; Külmavärinad	Letargia
Uuringud	Kehakaalu suurenemine	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus dotsetakseeliga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

Südame häired

Sümptomaatilise südamepuudulikkusest teatati 2,2% dotsetakseeli pluss trastuzumabi saanud patsientidest, võrreldes 0% dotsetakseeli monoterapiat saanud patsientidest. Dotsetakseeli pluss

trastuzumabi ravirühmas oli eelnevalt adjuvantravina antratsükliin saanud 64% patsientidest, võrreldes 55% patsientidest dotsetakseeli monoterapia ravirühmas.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli suurenenud patsientidel, kes said trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes ainult dotsetakseeli saanutega (32% 3./4. astme neutropeeniat, võrreldes 22%, kasutades NCI-CTC kriteeriume). Tuleb märkida, et tõenäoliselt on tegemist alahindamisega, sest dotsetakseeli monoterapia 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 pluss dotsetakseeliga (23% vs. 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga 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%); Vähenenud söögiisu	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 pisaravool	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Farüngolarüingealne valu (3./4. aste: 2%)	Düspnoe (3./4. aste: 1%); Köha (3./4. aste: <1%); Ninaverejooks (3./4. aste: <1%)
Seedetrakti häired	Stomatiit (3./4. aste: 18%); Kõhulahtisus (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; Suu kuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Käe-jala sündroom (3./4. aste: 24%); Alopeetsia (3./4. aste: 6%); Küünte kahjustused (3./4. aste: 2%)	Dermatiit; Erütematoosne lööve (3./4. aste: <1%); Küünte värvuse muutus; Onühholüüs (3./4. aste: 1%)
Lihaste, luustiku 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 ödeem (3./4. aste: 1%)	Letargia; Valu
Uuringud		Kehakaalu vähenemine; 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (9%)

Kõrvaltoimete tabel kastratsioonresistentse metastaatilise eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/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 pisaravool (3./4. aste: 0,6%)
Südame häired		Vasaku vatsakese funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3./4. aste: 0%); Düspnoe (3./4. aste: 0,6%); Köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 2,4%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 1,2%); Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%); Oksendamine (3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustused (mitte raske)	Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%)
Lihaste, luustiku 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 (raske: 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel kõrge riskiga lokaalselt levinud või metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² koos prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsiooniraviga (STAMPEDE uuring)

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

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

^aGETUG AFU15 uuringus

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-positiivsetel patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-negatiivsetel patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad 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%)	Pisaravoolu suurenemine (3./4. aste: <0,1%);	
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,2%)	
Vaskulaarsed häired	Õhetus (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon	Lümfödeem

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
		(3./4. aste: 0%) Flebiit (3./4. aste: 0%)	(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%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 3,4%); 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 kahjustused (3./4. aste: 0,4%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (3./4. aste: 0,7%); Artralgia (3./4. aste: 0,2%)		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa (3./4. aste: NA)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (3./4. aste: 10,0%); Pürekia (3./4. aste: NA); Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%)		
Uuringud		Kehakaalu suurenemine (3./4. aste: 0%); Kehakaalu vähenemine (3./4. aste: 0,2%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-positiivsetel patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-negatiivsetel patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

Närvisüsteemi häired

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

Uuringus GEICAM 9805 algas perifeerne sensoorne neuropaatia raviperioodil ja jätkus jälgimisperioodil, 10 patsiendil (1,9%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestva perifeerset sensoorset neuropaatiat 3 patsiendil (0,6%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.

Südame häired

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

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. Jälgimisperioodi lõpuks (tegelik mediaanne

jälgimisperiood 10 aastat ja 5 kuud) ei olnud ühelgi TAC ravihaara patsiendil südame paispuudulikkust ning FAC ravihaaras suri 1 patsient dilateeruva kardiomiopaatia tõttu; kestva südame paispuudulikkust täheldati 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

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

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

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

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

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

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

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

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

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

FAC ravihaaras. Müelodüsplastilisest sündroomist teatati 2 patsiendil 744-st (0,3%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil 736-st (0,1%) FAC ravihaaras.

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

Neutropeenilised tüsistused

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

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

	Ilma esmase G-CSFprofülaktikata (n = 111) n (%)	Koos esmase G-CSFprofülaktikaga (n = 421) n (%)
Neutropeeniat (4. raskusaste)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilne neutropeeniat	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeniline infektsioon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeniline infektsioon (3...4. raskusaste)	2 (1,8)	5 (1,2)

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga:

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon; Infektsioon (3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 20,9%); Neutropeeniat (3./4. aste: 83,2%); Trombotsütopeeniat (3./4. aste: 8,8%); Febrilne neutropeeniat	
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 pisaravool (3./4. aste: 0%)
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 1,0%)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus (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%); Seedetrakti valu (3./4. aste: 1,0%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,7%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%);	Lööve, kihelus (3./4. aste: 0,7%); Küünte kahjustused (3./4. aste: 0,7%);

		Naha irdumine (3./4. aste: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 19,0%); Palavik (3./4. aste: 2,3%); Vedelikupeetus (raske/eluohtlik: 1%)	

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Febriilne neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon tekkisid vastavalt 17,2% ja 13,5% patsientidest, sõltumata G–CSF kasutamisest. G–CSF-i kasutati sekundaarseks profülaktikaks 19,3% patsientidel (10,7% tsüklitest). Febriilne neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon tekkisid vastavalt 12,1% ja 3,4% patsientidest, kes said profülaktiliselt G–CSF-i ning vastavalt 15,6% ja 12,9% patsientidest, kes ei saanud profülaktiliselt G–CSF-i (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimete tabel pea- ja kaelapiirkonna vähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis 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 raske)	
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 pisaravool; Konjunktiviit	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus	
Südame häired		Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)	Arütmia (3./4. aste: 0,6%)
Vaskulaarsed häired		Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhukinnisus;	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
	(3./4. aste: 0,6%); Stomatiit (3./4. aste: 4,0%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 2,9%); Oksendamine (3./4. aste: 0,6%)	Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,6%); Kõhuvalu; Düspepsia; Seedetrakti verejooks (3./4. aste: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)	Kihelev lööve; Naha kuivus; Irduv nahk (3./4. aste: 0,6%)	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%); Püreksia (3./4. aste: 0,6%); Vedelikupeetus; Turse		
Uuringud		Kehakaalu suurenemine	

- 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	Neutropeenia (3./4. aste: 83,5%); Aneemia (3./4. aste: 12,4%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 4,0%) Febriilne neutropeenia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste: 0,4%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%)	Pearinglus (3./4. aste: 2,0%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,4%)	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaravool	Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 2,0%)	Müokardi

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
			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%); Kõhulahtisus (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%); Seedetrakti valu (3./4. aste: 1,2%); Seedetrakti verejooks (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%); Kihelev lööve	Naha kuivus; Deskvamatsioon	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,4%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 4,0%); Püreksia (3./4. aste: 3,6%); Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%); Turse (3./4. aste: 1,2%)		
Uuringud	Kehakaalu vähenemine		Kehakaalu suurenemine

Turustamisjärgne kogemus

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

On teatatud luuüdi supressioonist ja teistest hematoloogilistest kõrvaltoimetest. Teatatud on dissemineeritud intravaskulaarsest koagulatsioonist (DIK), sageli seoses sepsise või hulgiorganpuudulikkusega.

Immuunsüsteemi häired

Teatatud on mõnest anafülatilise šoki juhust, mis mõnikord osutus fataalseks. Patsientidel, kellel on olnud ülitundlikkusreaktsioone paklitakseelile, on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest dotsetakseelile.

Närvisüsteemi häired

Dotsetakseeli manustamisel on täheldatud harvasid krampide või transitoorse teadvusekao juhte. Need reaktsioonid tekivad mõnikord ravimi infusiooni ajal.

Silma kahjustused

Väga harva on teatatud mööduvatest nägemishäiretest (sähvatus, sähviv valgus, skotoom), mis tüüpiliselt esinevad ravimi infusiooni ajal ning seoses ülitundlikkusreaktsioonidega. Need nähud möödusid infusiooni katkestamisel. Harva on teatatud suurenenud pisavoolust koos konjunktiviidiga või ilma nagu ka pisarajuha obstruktsiooni tagajärjel tekkinud ülemäärase pisaravoolu juhtudest. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist.

Kõrva ja labürindi kahjustused

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

Südame häired

Harvadel juhtudel on teatatud müokardi infarktist. Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmias, k.a ventrikulaarsest tahhükardiast (sagedus teadmata), mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Vaskulaarsed häired

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harva on teatatud ägeda respiratoorse distressi sündroomist, mõnedel juhtudel interstitsiaalsest pneumooniast/pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pulmonaalsest fibroosist ja hingamispuudulikkusest, mõnikord fataalne. Patsientidel, kes saavad samaaegset kiiritusravi on harva teatatud radiatsioonpneumoniidi juhtudest.

Seedetrakti häired

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

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

Maksa ja sapiteede häired

Väga harva on teatatud hepatiidi juhtudest, mis eeskätt eelneva maksakahjustusega patsientidel on mõnikord osutunud fataalseks.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Neerude ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Lihaste ja luustiku kahjustused

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest on teatatud 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 kõrvaltoimete ägenemist. Esmased ennustatavad komplikatsioonid üleannustamise puhul on luuüdi supressioon, perifeerne neurotoksilisus ja mukosiit. Üleannustamise korral tuleb patsientidele manustada raviks G-CSF-i niipea, kui üleannustamine avastatakse. Vajadusel tuleb rakendada muid sümptomaatilisi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 mitootiliste ja interfaasi funktsioonide jaoks.

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja toimed

Rinnanäärmevähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähi adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS $\geq 80\%$ ja vanus on vahemikus 18...70 aastat. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmede haaratuse alusel (1...3, 4+), juhuslikustati 1491 patsienti saama kas dotsetakseeli annust 75 mg/m² 1 tund pärast

doksorubitsiini annust 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annust 500 mg/m² (TAC ravirühm), või doksorubitsiini annust 50 mg/m² ning järgnevalt fluorouratsiili annust 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annust 500 mg/m² (FAC ravirühm). Mõlemat raviskeemi manustati 3-nädalaste vahedega 6 ravitsükli jooksul. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise infusioonina; kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeeniat (febrilne neutropeeniat, kauakestev neutropeeniat või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravirühma patsientidele manustati antibiootiliselt profülaktikaks 500 mg tsiprofloksatsiini suu kaudu 2 korda ööpäevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva jooksul alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravirühma östrogeen- ja/või progesteronretseptorpositiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi ravitsükli tamoksifeeni 20 mg ööpäevas 5 aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravirühmas ja 72% patsientidest FAC ravirühmas. Teostati kaks vaheanalüüsi ja üks lõppanalüüs. Esimene vaheanalüüs oli plaanitud 3 aastat pärast poolte uuritava kaasamist uuringusse. Teine vaheanalüüs tehti pärast 400 haigusvaba elulemusjuhu registreerimist, mille tulemusena oli järelkontrolli kestuse mediaan 55 kuud. Lõppanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10. aasta järelkontrollivisiidini (välja arvatud DFS juhud või kui patsiendid langesid järelkontrollist varem välja). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

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

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

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

Patsientide alarühm	Patsientide arv	Haigusvaba elulemus			Üldine elulemus		
		Riski suhe*	95% CI	p=	Riski 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

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

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

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

1060 patsienti, kellel oli opereeritav, lümfisõlm-negatiivne rinnanäärmevähk koos kõrge relapsiohuga 1998. a. St. Galleni kriteeriumite alusel (tuumori suurus >2 cm ja/või negatiivsed ER ja PR ja/või

kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2...3. aste) ja/või vanus <35 aastat) juhuslikustati saama adjuvantravi dotsetakseeliga annuses 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m² (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubitsiiniga annuses 50 mg/m², koos järgneva fluorouratsiiliga 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidiga 500 mg/m² (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. Dotsetakseeli 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 juhuslikustamist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeen, febrilise neutropeen 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 teiseseks 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):

Alarühmade analüüs - lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga patsientide adjuvantravi (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

Patsientide alarühm	Haigusvaba elulemus		
	Patsientide arv TAC rühmas	Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0,68	0,49...0,93
1. vanusekategooria			
<50 aastat	260	0,67	0,43...1,05
≥50 aastat	279	0,67	0,43...1,05
2. vanusekategooria			
<35 aastat	42	0,31	0,11...0,89

≥35 aastat	497	0,73	0,52...1,01
Hormonaalne retseptorstaatus			
Negatiivne	195	0,7	0,45...1,1
Positiivne	344	0,62	0,4...0,97
Tuumori suurus			
≤2 cm	285	0,69	0,43...1,1
>2 cm	254	0,68	0,45...1,04
Histoloogiline Diferentseerumisaste			
1. aste (sh need, keda ei hinnatud)	64	0,79	0,24...2,6
2. aste	216	0,77	0,46...1,3
3. aste	259	0,59	0,39...0,9
Seisund menopausi alusel			
Pre-menopausis	285	0,64	0,40...1
Post-menopausis	254	0,72	0,47...1,12

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteronireseptor

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

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

Dotsetakseel monoterapiana

Soovitatud annuses dotsetakseeliga raviskeemiga 100 mg/m² iga 3 nädala järel on teostatud kaks juhuslikustatud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliiva või 392 ebaõnnestunud antraksükliinraviga metastaatilise rinnanäärme kartsinoomiga patsienti.

Patsientidel, kellel ebaõnnestus ravi alküüliiva ainega, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m² iga 3 nädala järel). Mõjutamata üldist elumust (dotsetakseel 15 kuud vs. doksorubitsiin 14 kuud, p=0,38) või aega haiguse progressioonini (dotsetakseel 27 nädalat vs. doksorubitsiin 23 nädalat, p=0,54), suurendas dotsetakseel ravile allumise protsenti (52% vs. 37%, p=0,01) ning lühendas aega ravitoime saabumiseni (12 nädalat vs. 23 nädalat, p=0,007). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedelikupeetuse tõttu samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardiale toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud südame paispuudulikkuse juhtu).

Antratsükliinraviga ebaõnnestunud patsientidel võrreldi dotsetakseeli mitomütsiin C ja vinblastiini kombinatsiooniga (12 mg/m² iga 6 nädala järel ja 6 mg/m² iga 3 nädala järel). Dotsetakseel suurendas ravile allumise protsenti (33% vs. 12%, p<0,0001), pikendas aega haiguse progressioonini (19 nädalat vs. 11 nädalat, p=0,0004) ja pikendas üldist elulemust (11 kuud vs. 9 kuud, p=0,01).

Nende kahe III faasi uuringu jooksul oli dotsetakseeli ohutusprofiil kooskõlas II faasi uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

Avatud mitmekeskuselises juhuslikustatud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnanäärmevähiga ravis patsientidel, keda pidi olema varem ravitud antratsükliiniga. Kokku 449 patsienti said juhuvaliku alusel kas dotsetakseeli monoterapiat 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) kombinatsiooni (AT ravirühm) vs. doksorubitsiini (60 mg/m²) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m²) kombinatsiooniga (AC ravirühm) on läbi viidud üks suur juhuslikustatud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitteravitud metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati 1. päeval iga kolme nädala järel.

- Aeg haiguse progressioonini (TTP) oli oluliselt pikem AT ravirühmas võrreldes AC ravirühmaga, p=0,0138. TTP oli AT ravirühmas keskmiselt 37,3 nädalat (95% CI: 33,4...42,1) ja AC ravirühmas 31,9 nädalat (95% CI: 27,4...36,0).
- Üldine vastuse määr (ORR) oli oluliselt kõrgem AT ravirühmas võrreldes AC ravirühmaga, p=0,009. ORR oli AT ravirühmas 59,3% (95% CI: 52,8...65,9) ja AC ravirühmas 46,5% (95% CI: 39,8...53,2).

Selles uuringus esines AT ravirühmas võrreldes AC ravirühmaga sagedamini raskekujulist neutropeeniat (90% vs. 68,6%), febrilset neutropeeniat (33,3% vs. 10%), infektsioone (8% vs. 2,4%), kõhulahtisust (7,5% vs. 1,4%), asteeniat (8,5% vs. 2,4%) ja valu (2,8% vs. 0%). Samas esines AC ravirühmas, võrreldes AT ravirühmaga sagedamini raskekujulist aneemiat (15,8% vs. 8,5%) ja lisaks esines sagedamini raskekujulist kardiotoksilisust: südame paispuudulikkust (3,8% vs. 2,8%), absoluutset LVEF langust $\geq 20\%$ (13,1% vs. 6,1%), absoluutset LVEF langust $\geq 30\%$ (6,2% vs. 1,1%). Toksilist surma esines AT ravirühmas (südame paispuudulikkus) 1 patsiendil ning AC ravirühmas 4 patsiendil (1 septilise šoki ja 3 südame paispuudulikkuse tulemusel). Mõlemas ravirühmas mõõdeti elukvaliteeti EORTC küsimustikuga ja see oli võrreldav ning stabiilne kogu ravi- ja jälgimisperioodi jooksul.

Dotsetakseel kombinatsioonis trastuzumabiga

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi uuriti varem keemiaravi mittesaanud HER2 üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. Üks sada kaheksakümmend kuus patsienti jagati juhuvaliku alusel saama dotsetakseeli (100 mg/m²) koos trastuzumabiga või ilma; 60% patsientidest said eelnevalt antratsükliinipõhist adjuvantset keemiaravi. Dotsetakseel pluss trastuzumab osutus efektiivseks sõltumata sellest, kas patsiendid olid eelnevalt saanud adjuvantravi antratsükliinidega. Selles pöördelises uuringus määrati HER2 positiivsust peamiselt immunohistokeemilisel meetodil (IHK). Väikse arvu patsientide puhul kasutati fluorestsents *in situ* hübriidisatsioonmeetodit (FISH). 87% selles uuringus osalenud patsientidest oli HER2 positiivsuse analüüsi tulemus IHK 3+ ning 95% patsientidest oli IHK 3+ ja/või FISH positiivne. Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud alljärgnevas tabelis:

Parameeter	Dotsetakseel pluss trastuzumab ¹ n=92	Dotsetakseel ¹ n=94
Ravivastuse määr (95% CI)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestus (mediaan, kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2...15,0)	5,1 (4,4...6,2)
TTP (mediaan, kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6...12,9)	5,7 (5,0...6,5)
Elulemus (mediaan, kuudes) (95% CI)	30,5 ² (26,8...ne)	22,1 ² (17,6...28,9)

TTP = aeg haiguse progressioonini; "ne" tähendab hindamise võimatust või seda, et hindamine seisab veel ees.

¹Täielik analüüs (kavatsus-ravida)

²Hinnanguline elulemuse mediaan (*Estimated median survival*)

Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskeskusest juhulikustatud kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kasutamist kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline keemiaravi oli ebaõnnestunud. Selles uuringus oli 255 patsienti juhulikustatud saama ravi dotsetakseeli (75 mg/m² ühetunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane paus). 256 patsienti juhulikustati saama dotsetakseeli monoterapiat (100 mg/m² ühetunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel). Elulemus oli parem dotsetakseel + kapetsitabiini ravirühmas (p=0,0126). Elulemuse mediaan oli 442 päeva (dotsetakseel + kapetsitabiin) vs. 352 päeva (dotsetakseel üksi).

Üldine objektiivne ravivastuse määr kogu juhulikustatud patsientide populatsioonis (uuringuarstide hinnangul) oli 41,6% (dotsetakseel + kapetsitabiin) vs. 29,7% (dotsetakseel üksi); p=0,0058. Aeg haiguse progressioonini oli parem dotsetakseeli + kapetsitabiini kombinatsiooniga ravirühmas (p<0,0001). Mediaanaeg haiguse progressioonini oli 186 päeva (dotsetakseel + kapetsitabiin) vs. 128 päeva (dotsetakseel üksi).

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Eelnevalt keemiaravi saanud patsiendid, kombinatsioonis kiiritusraviga või ilma

Eelnevalt ravitud patsientidel olid ühes III faasi kliinilises uuringus aeg haiguse progressioonini (12,3 nädalat vs. 7 nädalat) ja kogu elulemus märgatavalt pikemad dotsetakseeli annuse 75 mg/m² grupis võrreldes parima toetava raviga (BSC). 1-aastane elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%).

75 mg/m² dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiin-analgeetikume (p<0,01), mitte-morfiin-analgeetikume (p<0,01), teiste haigustega seotud ravimeid (p=0,06) kasutavaid ja kiiritusravi (p<0,01) patsiente võrreldes BSC grupiga.

Kogu ravivastuse määr hinnatavate patsientide seas oli 6,8%, ravile allumise kestvuse mediaanaeg oli 26,1 nädalat.

Dotsetakseel kombinatsioonis platinapreparaatidega eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel
III faasi uuringus osalenud 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB või IV staadiumi mitte-väikerakk kopsuvähiga, KPS-iga 70% või enam, kes polnud varem saanud antud haiguse raviks keemiaravi, juhulikustati saama kas dotsetakseeli (T) annuses 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m² manustatuna 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseel 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60-minutilise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbini (V) 25 mg/m² manustatuna

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 ravirühma elulemuse, mediaanaja haiguse progressioonini ja ravivastuse määrad on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

*: Parandatud korduvate võrdluste jaoks ning kohandatud stratifikatsioonifaktorite jaoks (haiguse staadium, ravi piirkond), põhineb hinnatavate patsientide populatsioonil.

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

Uuringus ei suudetud tõestada dotsetakseeli/karboplatiini kombinatsiooni efektiivsuse samasust ega vähemust võrreldes Vcis võrdlusravi kombinatsiooniga.

Eesnäärmevähk

Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidel hinnati juhuslikustatud mitmekeskuselises III faasi uuringus (TAX 327). Kokku 1006 patsienti, kelle KPS $\geq$ 60, juhuslikustati järgmistesse ravigruppidesse:

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

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

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga kolme nädala järel, oli märgatavalt pikem üldine elulemus, võrreldes nendega, keda raviti mitoksantrooniga. Dotsetakseeli kasutamisel üks kord nädalas ei olnud elulemuse pikenemine statistiliselt oluline, võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ravirühmas vs. 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
Elulemuse mediaan (kuud)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0...21,2)	(15,7...19,0)	(14,4...18,6)
Riski suhe	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** ravivastuse määr (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5...51,3)	(41,9...53,9)	(26,4...37,3)
p-väärtus*	0,0005	<0,0001	--
Patsientide arv	153	154	157
Valu ravivastuse määr (%)	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 ravivastuse määr (%)	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 olulise väärtuse lävi = 0,0175

**PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

Arvestades faktiga, et dotsetakseeli manustamisel üks kord nädalas olid veidi paremad ohutusnäitajad kui dotsetakseeli manustamisel iga 3 nädala järel, on võimalik, et teatud patsiendid saavad kasu dotsetakseeli manustamisest üks kord nädalas.

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

Metastaatiline hormoon tundlik eesnäärmevähk

STAMPEDE uuring

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

1776 meespatsienti jagati huvipakkuvatesse ravihaaradesse:

- standardravi + dotsetakseel 75 mg/m² manustatuna iga 3 nädala järel, kokku 6 ravitsükli,
- ainult standardravi.

Dotsetakseeliga koos manustati prednisooni või prednisolooni 5 mg kaks korda ööpäevas pidevalt. 1776 juhuslikustatud patsiendist oli 1086 (61%) metastaatilise haigusega, 362 juhuslikustati saama standardravi koos dotsetakseeliga, 724 said ainult standardravi.

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

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

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

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

^a p-väärtus on arvutatud tõenäosussuhte testis, kohandatud kõikide kihitustegurite suhtes (v.a keskus ja plaanitud hormoonravi) ning kihitatud uuringuperioodi suhtes.

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

CHAARTED uuring

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

- androgeen-deprivatsioonravi + dotsetakseel 75 mg/m², manustatuna androgeen-deprivatsioonravi alguses iga 3 nädala järel, kokku 6 ravitsükli, ja
- ainult androgeen-deprivatsioonravi.

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

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

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi	Ainult androgeen-deprivatsioonravi
Patsientide arv	397	393
Üldise elulemuse mediaan (kuud)		
Kõik patsiendid	57,6	44,0
95% CI	49,1...72,8	34,4...49,1
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,61	--
95% CI	(0,47...0,80)	--
p-väärtus ^a	0,0003	--
Progressioonivaba elulemuskestuse mediaan (kuud)	19,8	11,6

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

^a juhuni kulunud aja muutujad; kihitatud logaritmiline astaktest, ravivastuse määra muutujad: Fisheri täpsustest

*p-väärtus kirjeldaval eesmärgil

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

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

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

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaalliidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks, hinnati mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringus. Kokku 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 ööpäevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiili 1000 mg/m² ööpäevas 5 päeva. Ravitsükli kestus TCF ravirühmas oli 3 nädalat ja CF ravirühmas 4 nädalat.

Manustatud ravitsükli arvu mediaan patsiendi kohta oli TCF ravirühmas 6 (vahemikus 1...16) ja CF ravirühmas 4 (vahemikus 1...12). Aeg haiguse progressioonini (TTP) oli esmane tulemusnäitaja. Progresseerumise risk vähenes 32,1% seoses oluliselt (p=0,0004) pikema TTP-ga TCF ravirühmas. Üldine elulemus oli oluliselt (p=0,0201) pikem TCF ravirühmas, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivsuse tulemustest on toodud järgnevas 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)
Riski 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
Riski suhe	1,293	
(95% CI)	(1,041...1,606)	
*p-väärtus	0,0201	
Üldine ravivastuse määr (CR+PR)	36,7	25,4
(%)		
p-väärtus	0,0106	
Progresseeruv haigus kui parim üldine ravivastus (%)	16,7	25,9

* Stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

Elulemuse jätkuanalüüs pärast 41,6-kuulist jälgimise mediaankestust ei näidanud enam statistiliselt olulist erinevust, ehkki TCF paremus jäi alati püsima ning näitas selgesti, et TCF oli jälgimisperioodi 18...30. kuuni parem kui CF.

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringus (TAX323). Selles uuringus juhuslikustati 358 patsienti, kellel oli mitte-opereeritav lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravirühmast. Dotsetakseeli ravirühma patsiendid said 75 mg/m² dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m² ööpäevas püsiinfusioonina 5 päeva. Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine $\geq 25\%$). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlusgrupi patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² ööpäevas 5 päeva. Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine $\geq 25\%$). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord ööpäevas, 5 päeva nädalas, koguanuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud kiiritusravi skeemina (kaks korda ööpäevas, fraktsioonidevahelise intervalliga minimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline reseksioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravirühma patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda ööpäevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravirühmas, võrreldes PF haruga; $p=0,0042$ (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs. 8,3 kuud), kusjuures järelkontrolli mediaanpikkus oli 33,7 kuud. Üldise elulemuse

mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF ravirühmas, võrreldes PF ravirühmaga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs. 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%, $p=0,0128$. Efektiivsuse tulemused on esitatud järgnevas tabelis:

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	11,4 (10,1...14,0)	8,3 (7,4...9,1)
Kohandatud riski suhe (95% CI)	0,70 (0,55...0,89)	
*p-väärtus	0,0042	
Elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	18,6 (15,7...24,0)	14,5 (11,6...18,7)
Riski suhe (95% CI)	0,72 (0,56...0,93)	
**p-väärtus	0,0128	
Parim üldine ravivastus keemiaravile (%) (95% CI)	67,8 (60,4...74,6)	53,6 (46,0...61,0)
***p-väärtus	0,006	
Parim üldine ravivastus uuringuravile [keemiaravi +/- kiiritusravi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1...78,8)	58,6 (51,0...65,8)
***p-väärtus	0,006	
Ravivastuse saavutamise kestuse mediaan keemiaravi +/- kiiritusravi korral (kuud) (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	

Riski 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 ravirühma patsiendid kogesid märkimisväärselt väiksemat üldise terviseskoori halvenemist, võrreldes PF ravirühma 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 ravirühmas, võrreldes PF-ga. Valu intensiivsuse skoor paranes ravi ajal mõlemas grupis, viidates adekvaatsele valuravile.

Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringus (TAX324). Selles uuringus juhuslikustati 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, saama ühte kahest ravirühmast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli

tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente, kellel oli kirurgilise ravi võimalikkus väike, ja patsiente, kelle puhul oli eesmärgiks elundi säilitamine. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning elundi säilitamise õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli ravirühma 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 ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli jooksul. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, pidid vastavalt protokollile (TPF/KRT) saama kemoradioterapiat (KRT). Võrdlusgrupi patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² ööpäevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli jooksul. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, pidid vastavalt protokollile (PF/KRT) saama KRT-d. Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioonkemoterapia viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) pidid mõlema ravirühma patsiendid saama 7 nädalat KRT-d. Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal ühetunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades fraksioneerimist üks kord ööpäevas (2 Gy ööpäevas, 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 ravirühma patsiendid said profülaktiliselt antibiootikume. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logaritmiline astaktest, p=0,0058) dotsetakseeli sisaldavas ravirühmas, võrreldes PF rühmaga (OS mediaan: vastavalt 70,6 vs. 30,1 kuud), samas langes suremuse risk 30% võrreldes PF rühmaga (riski suhe (HR)=0,70, 95% usaldusintervall (CI)=0,54...0,90) üldise 41,9-kuulise mediaankestusega jälgimisperioodiga. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas progresseerumise või surma riski vähenemist 29% võrra ja PFS-i mediaani 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; logaritmiline astaktest p=0,004. Efektiivsuse tulemused on esitatud järgnevas tabelis:

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

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

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

* Kohandamata logaritmiline astaktest

** Kohandamata logaritmiline astaktest, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetikat on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel annuse 20...115 mg/m² manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas kolmeosalise farmakokineetilise mudeliga α , β , ja γ faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 h. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeerses osast.

Jaotumine

100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saavutati keskmine plasma maksimaalne tase 3,7 µg/ml, vastav AUC oli 4,6 h·µg/ml. Kogu organismi kliirensi keskmine väärtus ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala keskmine väärtus olid vastavalt 21 l/h/m² ja 113 l. Kogu organismi kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli ligikaudu 50%. Dotsetakseel seondub plasmavalkudega enam kui 95% ulatuses.

Eritumine

Kolmel vähipatsiendil on läbi viidud uuring ¹⁴C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineerus seitsme päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt; uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest aineist. Ligikaudu 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritub esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja kolme vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väikeses koguses muutumatul kujul.

Erirühmad

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 farmakokineetikat 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 vedelikupeetus; puuduvad andmed raske vedelikupeetusega patsientide kohta.

Kombinatsioonravi

Dokсорubitsiin

Kombinatsioonravi korral ei mõjuta dotsetakseel dokсорubitsiini kliirensit ega dokсорubitsinooli (dokсорubitsiini metaboliit) plasmataset. Dotsetakseeli, dokсорubitsiini ja tsüklofosfamiidi samaaegne manustamine ei mõjutanud nende farmakokineetikat.

Kapetsitabiin

I faasi uuringus, milles hinnati kapetsitabiini mõju dotsetakseeli farmakokineetikale ja vastupidi, leiti, et kapetsitabiin ei avaldanud mõju dotsetakseeli farmakokineetikale (C_{max} ja AUC) ning dotsetakseel ei mõjutanud kapetsitabiini metaboliidi 5'-DFUR farmakokineetikat.

Tsisplatiin

Dotsetakseeli kliirens kombinatsioonravis tsisplatiiniga oli sarnane monoteraapia järel täheldatule. Tsisplatiini farmakokineetiline profiil, kui ravimit manustatakse vahetult pärast dotsetakseeli infusiooni, on sarnane tsisplatiini monoteraapia korral täheldatule.

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

Prednisoonil ei täheldatud toimet dotsetakseeli farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dotsetakseeli kantserogeenset potentsiaali 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 see esile mutageensust 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

Kontsentraadi viaal:

Polüsorbaat 80

Etanool, veevaba

Lahusti viaal:

Süstevesi.

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

- 18 kuud.
- Eellahus: Kasutamiseelset keemilist ja füüsikalist stabiilsust on demonstreeritud 8 tunni jooksul nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C). Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja ja see ei tohi ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
- Infusioonilahus: Kasutamiseelset keemilist ja füüsikalist stabiilsust on demonstreeritud toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) 4 tunni jooksul. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja ja see ei tohi ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga karp sisaldab:

- üks kontsentradi viaal ja
- üks lahusti viaal
- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml infusioonilahuse kontsentradi viaal
6 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal bromobutüülkummist korgiga ja eemaldatava *flip-off* kaanega.

Viaal sisaldab 0,72 ml dotsetakseeli lahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 27,73 mg/ml (täitemaht: 24,4 mg/0,88 ml). Selline täitemaht on kindlaks määratud dotsetakseeli väljatöötamise käigus, et kompenseerida vedeliku kadu eellahuse valmistamisel vahu tekke ja kleepumise tõttu viaali seintele ning "surnud mahtu". Lisamaht tagab, et dotsetakseeli viaali sisu lahjendamisel kogu kaasasoleva lahustiga tekib minimaalne eraldatav eellahuse maht 2 ml, milles sisaldub 10 mg/ml dotsetakseeli, mis vastab sildil olevale kogusele 20 mg/0,72 ml viaali kohta.

Lahusti viaal

6 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal bromobutüülkummist korgiga ja eemaldatava *flip-off* kaanega.

Lahusti viaal sisaldab 1,28 ml süstevett (täitemaht 1,71 ml). Kogu lahusti koguse lisamine Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml infusioonilahuse kontsentradi viaali sisule tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooni 10 mg/ml.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Docetaxel Teva on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega tuleb rakendada ettevaatust selle käsitlemisel ja Docetaxel Teva lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentratsioon, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see otsekohe ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui Docetaxel Teva infusioonilahuse

kontsentraat, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see otsekohe ja hoolikalt veega maha pesta.

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

a) Docetaxel Teva eellahuse valmistamine (dotsetakseel 10 mg/ml)

Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb vajalikul kogusel Docetaxel Teva karpidel lasta 5 minutit seista toatemperatuuril (kuni 25°C).

Kasutades nõelaga süstalt, tõmmake kogu Docetaxel Teva lahusti aseptiliselt süstlasse, viaali veidi kallutades.

Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docetaxel Teva viaali.

Eemaldage süstal ja nõel ja segage lahust käsitsi viaali korduvalt ümber pöörates vähemalt 45 sekundi jooksul. Ärge raputage.

Laske eellahusega viaalil seista 5 minutit toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) ja seejärel kontrollige, kas lahus on homogeenne ja selge (vahutamine on normaalne ka 5 minuti järel, kuna segu sisaldab polüsorbaat 80).

Eellahus sisaldab dotsetakseeli 10 mg/ml ja see tuleb otsekohe pärast valmistamist ära kasutada. Siiski on näidatud, et eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C).

b) Infusioonilahuse valmistamine

Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui ühte eellahuse viaali. Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust mg-des, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstlasse aseptiliselt vastav eellahuse kogus sobivast arvust eellahuse viaalidest, mis sisaldavad dotsetakseeli 10 mg/ml. Näiteks annuse 140 mg dotsetakseeli jaoks on vaja 14 ml dotsetakseeli eellahust.

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

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

Segage infusioonikotti või pudeli sisu seda käsitsi keerutades.

Docetaxel Teva infusioonilahus tuleb ära kasutada 4 tunni jooksul pärast valmistamist ja manustada aseptiliselt 1-tunnise infusioonina toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) ja normaalsete valgustingimuste juures.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Teva eellahust ja infusioonilahust hinnata enne kasutamist visuaalselt ning sadet sisaldavad lahused tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/611/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. jaanuar 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml kontsentraadi viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli. Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks kontsentraadi viaal sisaldab 25,1% (w/w) veevaba etanooli (723 mg veevaba etanooli).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti.

Kontsentraat on selge viskoosne, kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Lahusti on värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Docetaxel Teva kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga on näidustatud adjuvantseks raviks patsientidele, kellel on:

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

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

Docetaxel Teva kombinatsioonis doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme kartsinoomi raviks patsientidele, kes ei ole varem saanud selle haiguse raviks tsütotoksilist ravi.

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

Docetaxel Teva kombinatsioonis trastuzumabiga on näidustatud metastaseerunud HER2-ülekspressiooniga rinnanäärmevähhi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

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

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Docetaxel Teva on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi raviks eelneva keemiaravi ebaõnnestumisel.

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

Eesnäärmevähk

Docetaxel Teva kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud kastratsioonresistentse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide raviks.

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

Mao adenokartsinoom

Docetaxel Teva kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud mao metastaatilise adenokartsinoomi, k.a gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dotsetakseeli tohib kasutada tsütotoksilisele keemiaravile spetsialiseerunud osakondades ning seda tohib manustada üksnes kasvajakasvatusele keemiaravile kvalifitseerunud arsti juhendamisel (vt lõik 6.6).

Annustamine

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

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

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

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

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-positiivse ja lümfisõlm-negatiivse rinnanäärmevähiga adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubiitsiini manustamist

annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m² 6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (TAC režiim) (vt ka “Annuste kohandamine ravi käigus”).

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoterapias puhul 100 mg/m². Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses 75 mg/m² kombineerituna doksorubitsiiniga (50 mg/m²).

Kombinatsioonravis trastuzumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m² iga kolme nädala järel, koos trastuzumabiga, mida manustatakse iga nädal. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimese annuse manustamist. Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastuzumabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastuzumabi annust hästi. Trastuzumabi annuse ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Varem keemiaravi mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele soovitatav raviskeem on dotsetakseel annuses 75 mg/m², millele järgneb otsekohe tsisplatiini infusioon annuses 75 mg/m² kestusega 30...60 minutit. Eelneva plaatinat sisaldanud keemiaravi ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m² monoterapias.

Eesnäärmevähk

Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m². Prednisooni või prednisolooni manustatakse pidevalt 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Metastaatiline hormoon tundlik eesnäärmevähk

Soovitatav dotsetakseeli annus on 75 mg/m² iga 3 nädala järel, kokku 6 tsükli. Prednisooni või prednisolooni võib manustada pidevalt 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m², manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiini annus 75 mg/m², manustatuna 1 kuni 3-tunnise infusioonina (mõlemad ainult 1. päeval), millele järgneb 5-fluorouratsiili annus 750 mg/m² ööpäevas, manustatuna 5 päeva jooksul 24-tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu.

Ravi korraldatakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Hematoloogilise toksilisuse riski vähendamiseks tuleb profülaktiliselt kasutada G-CSF-i (vt ka “Annuste kohandamine 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 raviharu patsiendid TAX 323 ja TAX 324 uuringutes said profülaktiliselt antibiootikume.

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)
Pea ja kaelapiirkonna mitte-opereeritava lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiini annus 75 mg/m² 1 tunni jooksul esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina annuses 750 mg/m² ööpäevas viis päeva. Raviskeemi korraldatakse 3-nädalaste vahedega 4 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama radioterapiat.
- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)
Pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud (tehniliselt mitteresetseeritav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) lamerakk-kartsinoomiga (SCCHN) patsientide

induktsioonraviks on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m^2 1-tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiini annus 100 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise infusioonina ja seejärel püsiinfusioonina 5-fluorouratsiili annus 1000 mg/m^2 ööpäevas 1. päevast 4. päevani. Seda raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 3 tsüklit. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

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

Annuste kohandamine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on $\geq 1500 \text{ rakku/mm}^3$.

Patsientidel, kellel on dotsetakseelravi käigus esinenud kas febrilne neutropeenia neutrofiilide arvuga $< 500 \text{ rakku/mm}^3$ rohkem kui ühe nädala jooksul, rasked või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleb dotsetakseeli annust vähendada annuselt 100 mg/m^2 annuseni 75 mg/m^2 , ja/või annuselt 75 mg/m^2 annuseni 60 mg/m^2 . Kui patsiendil jätkuvad eespool mainitud reaktsioonid annusega 60 mg/m^2 , tuleb ravi katkestada.

Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksonubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kellel tekib febrilne 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 esineb 3. või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama annuseni 60 mg/m^2 .

Kombinatsioonis tsisplatiiniga

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

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga

- Kapetsitabiini annuse muutmise kohta vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui patsiendil tekib esimest korda 2. raskusastme toksilisus, mis ei ole möödunud järgmise dotsetakseeli/kapetsitabiini manustamise ajaks, tuleb ravi edasi lükata, kuni raskusaste on taandunud astmeni 0...1 ning jätkata 100% algannustega.
- Kui patsiendil tekib teist korda 2. raskusastme toksilisus, või ükskõik mis ajal ravitsükli jooksul tekib esimest korda 3. raskusastme toksilisus, tuleb ravi edasi lükata kuni raskusaste on taandunud astmeni 0...1 ning siis jätkata dotsetakseeli annusega 55 mg/m^2 .
- Kui toksilisus tekib uuesti mõnes järgmises tsüklis, või tekib 4. raskusastme toksilisus, tuleb dotsetakseeli annustamine lõpetada.

Trastuzumabi annuse kohandamise kohta vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

Toksilisus	Annuse kohandamine
3. astme kõhulahtisus	Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.
4. astme kõhulahtisus	Esimene episood: vähendage dotsetakseeli ja 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: lõpetage ravi.
3. astme stomatiit/mukosiit	Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: lõpetage ainult 5-FU manustamine kõigis järgnevates tsüklites. Kolmas episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.
4. astme stomatiit/mukosiit	Esimene episood: lõpetage ainult 5-FU manustamine kõigis järgnevates tsüklites. Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.

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

Olulise tähtsusega kliinilises SCCHN uuringutes soovitati patsientidele, kellel tekkis tõsisistunud neutropeeniat (sh kauakestev neutropeeniat, febrilne neutropeeniat või infektsioon), kasutada G-CSF-i profülaktiliseks kaitseks (nt 6...15. päeval) kõigis järgnevates tsüklites.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Tuginedes farmakokineetilistele andmetele 100 mg/m² dotsetakseeli monoterapiaga on patsientidel, 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 soovitatav annus 75 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele, kellel on seerumi bilirubiinisaldus >ULN ja/või ALAT ja ASAT >3,5 korda suurem kui ULN ning samal ajal alkaalse fosfataasi aktiivsus >6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohi neil patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Pöördelisse kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi raviks kombinatsioon tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT ja/või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nendele patsientidele ei saa soovitada annuse kohandamist ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, välja arvatud range näidustuse olemasolul. Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel osana teiste näidustuste kombinatsioonravist.

Lapsed ja noorukid

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

Docetaxel Teva kasutamine lastel rinnaäärmevähi, 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

Populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes puuduvad erijuhised kasutamiseks eakatel. Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on 60-aastastel ja vanematel patsientidel soovitatav kapetsitabiini algannust vähendada 75%-ni (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Manustamisviis

Ravimipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

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

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Hematoloogia

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

Juhul kui dotsetakseeli ravikuuri ajal tekib raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³ seitse päeva või kauem), on soovitatav järgnevate ravikuuride puhul annust vähendada või võtta kasutusele sobivad sümptomaatilised meetmed (vt lõik 4.2).

G-CSF-i profülaktilisel manustamisel patsientidele, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (TCF), tekkisid febrilne neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon harvem. TCF ravi saavatele patsientidele peab manustama profülaktiliselt G-CSF-i, et vähendada tüsistunud neutropeenia (febrilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) riski. 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 TACskeemi 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).

Seedetrakti reaktsioonid

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

Patsiente tuleb ülitundlikkusreaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida, eriti esimese ja teise infusiooni ajal. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, seega peaksid olema kättesaadavad vahendid hüpotensiooni ja bronhospasmi raviks. Ülitundlikkusreaktsioonide esinemisel ei nõua kergemad sümptomid nagu punetus või lokaalsed nahareaktsioonid ravi katkestamist. Rasked reaktsioonid nagu raske hüpotensioon, bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem nõuavad siiski viivitamatut dotsetakseelravi katkestamist ja vastavat ravi. Patsientidele, kellel on tekkinud rasked ülitundlikkusreaktsioonid, ei tohiks dotsetakseeli uuesti

manustada. Patsientidel, kellel on eelnevalt tekkinud ülitundlikkusreaktsioon paklitakseelile, võib olla risk ülitundlikkusreaktsiooni tekkeks dotsetakseelile, k.a rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Neid patsiente tuleb dotsetakseeliga ravi alustamisel hoolikalt jälgida.

Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset naha erüteemi jäsemetel (peopesad ja jalatallad) koos tursega ning sellele järgneva deskvamatsiooniga. On teatatud rasketest sümptomitest, nagu lööbest koos sellele järgneva deskvamatsiooniga, mistõttu tuli ravi dotsetakseeliga katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

Ravi ajal dotsetakseeliga on teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos. Patsiente tuleb teavitada tõsiste nahailmingute tunnustest ja sümptomitest ning hoolikalt jälgida. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad tunnused ja sümptomid, tuleb kaaluda dotsetakseeli manustamise lõpetamist.

Vedelikupeetus

Patsiente, kellel esineb raskekujuline vedelikupeetus nagu 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

Patsientidel, kes saavad dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² ja kelle seerumi transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) on enam kui 1,5 korda kõrgem kui ULN ja kelle seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsus on samal ajal 2,5 korda kõrgem kui ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks nagu toksilised surmad, sh sepsis ja seedetrakti verejooks, mis võib olla fataalne, febriilne neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit ja asteenia. Seetõttu on kõrgeenenud maksafunktsiooni näitajatega patsientidele dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m² ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata enne ravi ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on >ULN ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on >3,5 korda kõrgem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus on >6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohi neil patsientidel kasutada, v.a juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi raviks kombinatsioon tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT ja/või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN, koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nendele patsientidele ei saa soovitada annuse kohandamist ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, välja arvatud range näidustuse olemasolul. Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel osana teiste näidustuste kombinatsioonravist.

Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Närvisüsteem

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

Kardiaalne toksilisus

Dotsetakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga saavatel patsientidel on täheldatud südamepuudulikkuse teket, eriti kui patsient on eelnevalt saanud antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) sisaldavat keemiaravi. Südamepuudulikkus võib olla mõõdukas kuni raske ning võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastuzumabiga peab patsiendi südame seisundit uurima. Ravi käigus (nt iga kolme kuu järel) peab veelgi patsientide südamefunktsiooni kontrollima, et aidata leida patsiente, kellel võib tekkida südamefunktsiooni häire. Täpsemat informatsiooni vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmias, k.a ventrikulaarsest tahhükardiast, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame seisundit.

Silma kahjustused

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

Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

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

Kasvaja lahustussündroom

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

Muud

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

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Tüsistunud neutropeenia

Patsientidel, kellel tekib tüsistunud neutropeenias (kauakestev neutropeenia, febriilne neutropeenia või infektsioon), peab kaaluma G-CSF-i manustamist ja annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Seedetrakti reaktsioonid

Sümptomid nagu varajane kõhuvalu ja kõhupiirkonna hellus, palavik, kõhulahtisus koos kaasuva neutropeeniaga või ilma võivad olla tõsise seedetrakti toksilisuse varajasteks ilminguteks ning vajavad kohest hinnangut ja ravi.

Südame paispuudulikkus

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

Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

Eakad

Hoiatused rinnanäärmevähi adjuvantravi korral

Andmed dotsetakseeli kasutamise kohta kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga > 70-aastastel patsientidel on piiratud.

Hoiatused kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral

Eesnäärmevähi uuringus manustati dotsetakseeli iga kolme nädala järel 333 patsiendile, kellest 209 patsiendi vanus oli 65 aastat või enam ja 68 patsienti olid üle 75-aastased. Dotsetakseeli manustamisel iga kolme nädala järel ilmnemiseid küüneste muutused üle 65-aastastel patsientidel $\geq 10\%$ suurema esinemissagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, kõhulahtisus, anoreksia ja perifeerne turse ilmnemiseid $\geq 10\%$ suurema esinemissagedusega üle 75-aastastel patsientidel, võrreldes kuni 65-aastaste patsientidega.

Hoiatused hormoon tundliku eesnäärmevähi korral

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

Hoiatused mao adenokartsinoomi korral

300 patsiendist (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti II faasi osas), keda raviti 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 järgmiste kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus $\geq 10\%$ suurem kui noorematel patsientidel: letargia, stomatiit, neutropeeniline infektsioon.

Eakaid, kes saavad TCF ravi, peab hoolikalt jälgima.

Abiained

Etanool

See ravim sisaldab 723 mg alkoholi (veevaba etanool) ühes viaalis (25,1 massiprotsenti).

Ravimi annuse 100 mg/m² manustamise (täiskasvanule kehakaaluga 70 kg) tulemusel on etanooli plasmakontsentratsioon 23 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 4 mg 100 ml-s.

Täiskasvanul, kes on joonud klaasi veini või 500 ml õlut, on veres alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt ligikaudu 50 mg 100 ml-s.

Kuna ravimit manustatakse tavaliselt aeglaselt 1 tunni jooksul, võib alkoholi toime olla vähene.

Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad nt propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ja kõrvaltoimete teket, eriti aeglase ja ebaküpse ainevahetusega väikelastel.

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste ja laste puhul.

Arvestada võimalike toimetega kesknärvisüsteemile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

In vitro uuringud on näidanud, et dotsetakseeli metabolismi võib mõjutada selliste ainete samaaegne manustamine, mis indutseerivad, inhibeervad või mida metaboliseerib (ja seega võib ensüümi konkureerivalt inhibeervad) tsütokroom P450–3A, näiteks tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust, kui patsiente ravitakse samaaegselt nende ravimitega, kuna esineb risk märkimisväärse koostoime tekkeks.

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suureneada 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 monoterapia korral.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Rasedus

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta rasedatel naistel. 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, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Fertiilses eas naistele, keda ravitakse dotsetakseeliga, tuleb soovitada vältida rasestumist ja rasestumise korral oma raviarsti otsekohe informeerida.

Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas ta eritub inimestel rinnapiima. Seetõttu tuleb imetamine ravi ajaks dotsetakseeliga katkestada, sest imikul võivad tekkida kõrvaltoimed.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes oli dotsetakseelil genotoksiline toime ja dotsetakseel võib kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu soovitakse 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. Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus ja ravimi kõrvaltoimed võivad kahjustada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsiente tuleb seetõttu hoiatada alkoholi koguse ja ravimi kõrvaltoimete võimaliku mõju osas autojuhtimisele või masinate käsitlemise võimele ning soovitada mitte juhtida autot või käsitseda masinaid, kui nad kogevad ravi ajal neid kõrvaltoimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

- 1312 ja 121 patsiendil, kes said monoterapiat dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m² ja 75 mg/m²;
- 258 patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis doksorubitsiiniga;
- 406 patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga;
- 92 patsiendil, keda raviti dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsiooniga;
- 255 patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga;
- 332 patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga (TAX 327; esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 1276 patsiendil (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805), kes said dotsetakseeli kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendil (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti uuringu II faasi osas), kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 174 ja 251 pea ja kaela piirkonna vähiga patsiendil, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 545 patsiendi ravil dotsetakseeliga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsioonraviga (STAMPEDE uuring).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste, 3...4. raskusaste = 3/4. aste, 4. raskusaste = 4. aste) COSTART ja MedRA termineid. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoterapiaga kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on neutropeenia (mis oli pöörduv ja mittekumulatiivne, mediaan madalaima väärtuseni oli 7 päeva ja raske neutropeenia (< 500 rakku/ mm^3) kestuse mediaan 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhulahtisus ja astenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib suureneda dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

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

Kombinatsioonravi kohta kapetsitabiiniga on esitatud kõige sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$), millest teatati III faasi uuringus rinnanäärmevähi patsientidel, kellel antratsükliinravi oli ebaõnnestunud (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

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

Dotsetakseeliga on sageli täheldatud järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid.

Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust ja olid tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini teatatud sümptomiteks olid punetus, lööve koos kihelusega või ilma, pigistustunne rinnus, seljavalu, düspnoe ja palavik või külmavärinad. Rasketele reaktsioonidele oli iseloomulik hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

Raske perifeerse neurotoksilisuse ilmnedes on vajalik annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kergeid kuni mõõdukaid neurosensoorseid häireid iseloomustavad paresteesia, düsesteesia või valu, sh põletustunne. Neuromotoorseid nähte iseloomustab enamasti nõrkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

On täheldatud pöörduvaid nahareaktsioone, mida peeti üldiselt kergeteks kuni mõõdukateks. Nahareaktsioone iseloomustas lööve, sh lokaalne lööve peamiselt käe- ja jalalabadel (k.a raskekujuline käe-jala sündroom), samuti käsivartel, näol või rindkerel, millega kaasnes tihti kihelus. Lööve tekkis tavaliselt ühe nädala jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni. Harvem teatati rasketest sümptomitest nagu lööve sellele järgneva deskvamatsiooniga, mis harva viisid dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamiseni (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raskeid küünte kahjustusi iseloomustab hüpo- või hüperpigmentatsioon ning mõnikord valu ja onühhholüüs.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged ning väljendusid hüperpigmentatsiooni, põletiku, nahapunetuse või -kuivuse, flebiidi või extravasatsiooni ja veenitursena.

Vedelikupeetuse juhtude hulka kuuluvad näiteks perifeerne turse ja harvem pleura efusioon, perikardi efusioon, astsiit ja kehakaalu suurenemine. Perifeerne turse algab tavaliselt 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 dotsetakseeliga 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%; sh sepsis ja pneumoonia, fataalne 1,7%)	Infektsioonid koos 4. astme neutropeeniaga (3./4. aste: 4,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 76,4%); Aneemia (3./4. aste: 8,9%); Febriilne neutropeenia	Trombotsütopeenia (4. aste: 0,2%)	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 5,3%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 4,1%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 4%); Düsgeusia (raske: 0,07%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon; Hüpertensioon; Hemorraagia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (raske: 2,7%)		
Seedetrakti häired	Stomatiit (3./4. aste: 5,3%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 4%); Iiveldus (3./4. aste: 4%); Oksendamine (3./4. aste: 3%)	Kõhukinnisus (raske: 0,2%); Kõhuvalu (raske: 1%); Seedetrakti verejooks (raske: 0,3%)	Ösofagiit (raske: 0,4%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Nahareaktsioon (3./4. aste: 5,9%); Küünte kahjustused (raske: 2,6%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske: 1,4%)	Artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus (raske: 6,5%) Asteenia (raske: 11,2%);	Süstekoha reaktsioon; Mittetardiaalne valu rindkeres (raske: 0,4%)	

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus dotsetakseel 100 mg/ m² monoterapiaga 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 monoterapiat 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 mediaanaeg vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (kumulatiivse annuse mediaan: 818,9 mg/m²) hilines mõõduka ja raske vedelikupeetuse algus, võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan: 489,7 mg/m²); siiski teatati sellest mõnedel patsientidel esimeste ravikuuride ajal.

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapiaga korral dotsetakseeliga 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 (4. aste: 54,2%); Aneemia (3./4. aste: 10,8%); Trombotsütopeenia (4. aste: 1,7%)	Febriilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte raske)
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 raske)
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 3,3%); Stomatiit (3./4. aste: 1,7%); Oksendamine (3./4. aste: 0,8%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 1,7%)	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,8%)	Küünte kahjustused (raske: 0,8%)

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (raske: 12,4%); Vedelikupeetus (raske: 0,8%); Valu	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (<2%)

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² ja doksorubiiniga

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
		fosfataasi tõus veres ($<2,5\%$)	

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: $5,7\%$)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: $51,5\%$); Aneemia (3./4. aste: $6,9\%$); Trombotsütopeenia (4. aste: $0,5\%$)	Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: $2,5\%$)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: $3,7\%$); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: $0,7\%$)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon (3./4. aste: $0,7\%$)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: $9,6\%$); Oksendamine (3./4. aste: $7,6\%$); Kõhulahtisus (3./4. aste: $6,4\%$); Stomatitiit (3./4. aste: 2%)	Kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustused (raske: $0,7\%$); Nahareaktsioon (3./4. aste: $0,2\%$)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (easke: $0,5\%$)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (raske: $9,9\%$); Vedelikupeetus (raske: $0,7\%$); Palavik (3./4. aste: $1,2\%$)	Süstekoha reaktsioon; Valu	
Uuringud		3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres ($2,1\%$);	3./4. astme ASAT tõus ($0,5\%$); 3./4. astme alkaalse

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
		3./4. astme ALAT tõus (1,3%)	fosfataasi tõus veres (0,3%)

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga 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 (sh palavikuga ja antibiootikumide kasutamisega seotud neutropeenia) või neutropeeniline sepsis	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Psühhiaatrilised häired	Unetus	
Närvisüsteemi häired	Paresteesia; Peavalu; Düsgeusia; Hüpoesteesia	
Silma kahjustused	Suurenenud pisaravool; Konjunktiviit	
Südame häired		Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Lümfödeem	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks; Farüngolarüngeaalne valu; Nasofarüngiit; Düsnoe; Köha; Rinorröa	
Seedetrakti häired	Iiveldus; Köhulahtisus; Oksendamine; Köhukinnisus; Stomatiit; Düspepsia; Köhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Erüteem; Lööve; Kütuste kahjustused	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia; Artralgia; Valu jäsemetes; Luuvalu; Seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; Perifeerne turse; Püreeksia; Väsimus; Limaskesta põletik; Valu; Gripilaadne haigestumine; Valu rindkeres; Külmavärinad	Letargia
Uuringud	Kehakaalu suurenemine	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus dotsetakseeliga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

Südame häired

Sümptomaatilise südamepuudulikkusest teatati 2,2% dotsetakseeli pluss trastuzumabi saanud patsientidest, võrreldes 0% dotsetakseeli monoterapiat saanud patsientidest. Dotsetakseeli pluss trastuzumabi ravirühmas oli eelnevalt adjuvantravina antratsükliin saanud 64% patsientidest, võrreldes 55% patsientidest dotsetakseeli monoterapiat ravirühmas.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli suurenenud patsientidel, kes said trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes ainult dotsetakseeli saanutega (32% 3./4. astme neutropeeniat, võrreldes 22%, kasutades NCI-CTC kriteeriume). Tuleb märkida, et tõenäoliselt on tegemist alahindamisega, sest dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97%

patsientidest, sellest 76% 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febrilise neutropeeniat/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptin'i pluss dotsetakseeliga (23% vs. 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga 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	Neutropeeniat (3./4. aste: 63%); Aneemia (3./4. aste: 10%)	Trombotsütopeeniat (3./4. aste: 3%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1%); Vähenenud söögiisu	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 pisaravool	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Farüngolarüingealne valu (3./4. aste: 2%)	Düspnoe (3./4. aste: 1%); Köha (3./4. aste: <1%); Ninaverejooks (3./4. aste: <1%)
Seedetrakti häired	Stomatiit (3./4. aste: 18%); Kõhulahtisus (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; Suu kuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Käe-jala sündroom (3./4. aste: 24%); Alopeetsia (3./4. aste: 6%); Küünte kahjustused (3./4. aste: 2%)	Dermatiit; Erütematoosne lööve (3./4. aste: <1%); Küünte värvuse muutus; Onühhholüüs (3./4. aste: 1%)
Lihaste, luustiku 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	Asteeniat (3./4. aste: 3%); Püreeksia (3./4. aste: 1%); Väsimus/nõrkus (3./4. aste: 5%); Perifeerne ödeem (3./4. aste: 1%)	Letargia; Valu
Uuringud		Kehakaalu vähenemine; 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (9%)

Kõrvaltoimete tabel kastratsioonresistentse metastaatilise eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/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	Neutropeeniat (3./4. aste: 32%); Aneemia: (3./4. aste: 4,9%)	Trombotsütopeeniat (3./4. aste: 0,6%); Febriilne neutropeeniat
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
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 pisaravool (3./4. aste: 0,6%)
Südame häired		Vasaku vatsakese funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3./4. aste: 0%); Düspnoe (3./4. aste: 0,6%); Köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 2,4%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 1,2%); Stomatiit/farüingiit (3./4. aste: 0,9%); Oksendamine (3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustused (mitte raske)	Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%)
Lihaste, luustiku 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 (raske: 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel kõrge riskiga lokaalselt levinud või metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² koos prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsioonraviga (STAMPEDE uuring)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 12%) Aneemia Febriilne neutropeenia (3./4. aste: 12%)	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 1%)
Endokriinsüsteemi häired		Diabeet (3./4. aste: 1%)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia
Psühhiaatrilised häired	Insomnia (3. aste: 1%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (≥ 3. aste: 2%) ^a Peavalu	Pööratustunne
Silma kahjustused		Hägune nägemine
Südame häired		Hüpotensioon (3. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (3. aste: 1%); Köha (3. aste: 0%) Ülemiste hingamisteede infektsioon (3. aste: 1%)	Farüingiit (3. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Diarröa (3. aste: 3%) Stomatiit (3. aste: 0%) Kõhukinnisus (3. aste: 0%) Iiveldus (3. aste: 1%) Düspepsia Kõhuvalu (3. aste: 0%)	Oksendamine (3. aste: 1%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
	Flatulents	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3. aste: 3%) ^a Küünte muutused (3. aste: 1%)	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 2%) Gripilaadsed sümptomid (3. aste: 0%) Asteenial (3. aste: 0%) Vedelikupeetus	Palavik (3. aste: 1%) Suu kandidoos Hüpokaltseemia (3. aste: 0%) Hüpofosfateemia (3./4. aste: 1%) Hüpokaleemia (3. aste: 0%)

^aGETUG AFU15 uuringus

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-positiivsetel patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-negatiivsetel patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad 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%)	Pisaravoolu häired (3./4. aste: <0,1%);	
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,2%)	
Vaskulaarsed häired	Õhetus (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (3./4. aste: 0%) Flebiit (3./4. aste: 0%)	Lümfödeem (3./4. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha (3./4. aste: 0%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 5,0%);	Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
	Stomatiit (3./4. aste: 6,0%); Oksendamine (3./4. aste: 4,2%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 3,4%); Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (püsiv: <3%); Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustused (3./4. aste: 0,4%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (3./4. aste: 0,7%); Artralgia (3./4. aste: 0,2%)		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa (3./4. aste: NA)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (3./4. aste: 10,0%); Püreeksia (3./4. aste: NA); Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%)		
Uuringud		Kehakaalu suurenemine (3./4. aste: 0%); Kehakaalu vähenemine (3./4. aste: 0,2%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-positiivsetel patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-negatiivsetel patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

Närvisüsteemi häired

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

Uuringus GEICAM 9805 algas perifeerne sensoorne neuropaatia raviperioodil ja jätkus jälgimisperioodil, 10 patsiendil (1,9%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestvat perifeerset sensoorset neuropaatiat 3 patsiendil (0,6%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.

Südame häired

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

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

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

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Uuringus TAX316 teatati perifeersest tursest, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 119 patsiendil 744-st (16,0%) TAC ravihaaras ja 23 patsiendil 736-st (3,1%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat), püsis perifeerne turse 19 patsiendil (2,6%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,5%) FAC ravihaaras. Uuringus TAX316 teatati lümfitursest, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 11 patsiendil 744-st (1,5%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil 736-st (0,1%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati kestvat lümfiturset 6 patsiendil (0,8%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,1%) FAC ravihaaras. Uuringus TAX316 teatati asteeniast, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 236 patsiendil 744-st (31,7%) TAC ravihaaras ja 180 patsiendil 736-st (24,5%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati kestvat asteeniat 29 patsiendil (3,9%) TAC ravihaaras ja 16 patsiendil (2,2%) FAC ravihaaras.

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

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

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

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

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

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

Neutropeenilised tüsistused

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

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

	Ilma esmase G-CSFprofülaktikata (n = 111) n (%)	Koos esmase G-CSFprofülaktikaga (n = 421) n (%)
Neutropeenia (4. raskusaste)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febriilne neutropeenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeniline infektsioon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeniline infektsioon (3...4. raskusaste)	2 (1,8)	5 (1,2)

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga:

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon; Infektsioon (3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 20,9%); Neutropeenia (3./4. aste: 83,2%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 8,8%); 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 pisaravool (3./4. aste: 0%)
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 1,0%)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus (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%); Seedetrakti valu (3./4. aste: 1,0%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,7%)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%);	Lööve, kihelus (3./4. aste: 0,7%); Küünte kahjustused (3./4. aste: 0,7%); Naha irdumine (3./4. aste: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 19,0%); Palavik (3./4. aste: 2,3%); Vedelikupeetus (raske/eluohlik: 1%)	

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Febrilne neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon tekkisid vastavalt 17,2% ja 13,5% patsientidest, sõltumata G-CSF kasutamisest. G-CSF-i kasutati sekundaarseks profülaktikaks 19,3% patsientidel (10,7% tsüklitest). Febrilne neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon tekkisid vastavalt 12,1% ja 3,4% patsientidest, kes said profülaktiliselt G-CSF-i ning vastavalt 15,6% ja 12,9% patsientidest, kes ei saanud profülaktiliselt G-CSF-i (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimete tabel pea- ja kaelapiirkonna vähi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis 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%)	Febrilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte raske)	
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 pisaravool; Konjunktiviit	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus	
Südame häired		Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)	Arütmia (3./4. aste: 0,6%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Vaskulaarsed häired		Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 0,6%); Stomatiit (3./4. aste: 4,0%); Kõhulahtisus (3./4. aste: 2,9%); Oksendamine (3./4. aste: 0,6%)	Kõhukinnisus; Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,6%); Kõhuvalu; Düspepsia; Seedetrakti verejooks (3./4. aste: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)	Kihelev lööve; Naha kuivus; Irduv nahk (3./4. aste: 0,6%)	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%); Püreeksia (3./4. aste: 0,6%); Vedelikupeetus; Turse		
Uuringud		Kehakaalu suurenemine	

- 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	Neutropeenia (3./4. aste: 83,5%); Aneemia (3./4. aste: 12,4%); Trombotsütopeenia (3./4. aste: 4,0%) Febriilne neutropeenia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste: 0,4%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%)	Pearinglus (3./4. aste: 2,0%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,4%)	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaravool	Konjunktiviit

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
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%); Kõhulahtisus (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%); Seedetrakti valu (3./4. aste: 1,2%); Seedetrakti verejooks (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%); Kihellev lööve	Naha kuivus; Deskvamatsioon	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,4%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 4,0%); Püreksia (3./4. aste: 3,6%); Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%); Turse (3./4. aste: 1,2%)		
Uuringud	Kehakaalu vähenemine		Kehakaalu suurenemine

Turustamisjärgne kogemus

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

On teatatud lümfid supressioonist ja teistest hematoloogilistest kõrvaltoimetest. Teatatud on dissemineeritud intravaskulaarsest koagulatsioonist (DIK), sageli seoses sepsise või hulgiorganpuudulikkusega.

Immuunsüsteemi häired

Teatatud on mõnest anafülatilise šoki juhust, mis mõnikord osutus fataalseks. Patsientidel, kellel on olnud ülitundlikkusreaktsioone paklitakseelile, on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest dotsetakseelile.

Närvisüsteemi häired

Dotsetakseeli manustamisel on täheldatud harvasid krampide või transitoorse teadvusekao juhte. Need reaktsioonid tekivad mõnikord ravimi infusiooni ajal.

Silma kahjustused

Väga harva on teatatud mööduvatest nägemishäiretest (sähvatus, sähviv valgus, skotoom), mis tüüpiliselt esinevad ravimi infusiooni ajal ning seoses ülitundlikkusreaktsioonidega. Need nähud

möödusid infusiooni katkestamisel. Harva on teatatud suurenenud pisavoolust koos konjunktiviidiga või ilma nagu ka pisarajuha obstruktsiooni tagajärjel tekkinud ülemäärase pisaravoolu juhtudest. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist.

Kõrva ja labürindi kahjustused

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

Südame häired

Harvadel juhtudel on teatatud müokardi infarktist. Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmias, k.a ventrikulaarsest tahhükardiast (sagedus teadmata), mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Vaskulaarsed häired

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harva on teatatud ägedast respiratoorsest distress-sündroomist, mõnedel juhtudel interstitsiaalsest pneumooniast /pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pulmonaalsest fibroosist ja hingamispuudulikkusest, mõnikord fataalne.

Seedetrakti häired

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

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

Maksa ja sapiteede häired

Väga harva on teatatud hepatiidi juhtudest, mis eeskätt eelneva maksakahjustusega patsientidel on mõnikord osutunud fataalseks.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Neerude ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist. Eelneva ekstravasatsiooni kohas on täheldatud süstekoha reaktsiooni taastekkimist (*site recall reaction*; nahareaktsiooni kordumine eelneva ekstravasatsiooni kohas pärast dotsetakseeli manustamist teise süstekoha; sagedus teadmata).

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Lihaste ja luustiku kahjustused

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest on teatatud 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 kõrvaltoimete ägenemist. Esmased ennustatavad komplikatsioonid üleannustamise puhul on luuüdi supressioon, perifeerne neurotoksilisus ja mukosiit. Üleannustamise korral tuleb patsientidele manustada raviks G-CSF-i niipea, kui üleannustamine avastatakse. Vajadusel tuleb rakendada muid sümptomaatilisi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 mitootiliste ja interfaasi funktsioonide jaoks.

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja toimed

Rinnanäärmevähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-positiivse rinnanäärmevähi adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS $\geq$ 80% ja vanus on vahemikus 18...70 aastat. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmede haaratuse alusel (1...3, 4+), juhuslikustati 1491 patsienti saama kas dotsetakseeli annust 75 mg/m² 1 tund pärast doksorubitsiini annust 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annust 500 mg/m² (TAC ravirühm), või

doksorubitsiini annust 50 mg/m² ning järgnevalt fluorouratsiili annust 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annust 500 mg/m² (FAC ravirühm). Mõlemat raviskeemi manustati 3-nädalaste vahedega 6 ravitsükli jooksul. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise infusioonina; kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (feбриilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravirühma patsientidele manustati antibiootiliselt profülaktikaks 500 mg tsiprofloksatsiini suu kaudu 2 korda ööpäevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva jooksul alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravirühma östrogen- ja/või progesteronretseptor-positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi ravitsükli tamoksifeeni 20 mg ööpäevas 5 aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravirühmas ja 72% patsientidest FAC ravirühmas. Teostati kaks vaheanalüüsi ja üks lõppanalüüs. Esimene vaheanalüüs oli plaanitud 3 aastat pärast poolte uuritavate kaasamist uuringusse. Teine vaheanalüüs tehti pärast 400 haigusvaba elulemusjuhu registreerimist, mille tulemusena oli järelkontrolli kestuse mediaan 55 kuud. Lõppanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10. aasta järelkontrollivisiidini (välja arvatud DFS juhud või kui patsiendid langesid järelkontrollist varem välja). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

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

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

TAC ravirühma patsientide alarühmi analüüsi prospektiivselt määratud olulisemate prognostiliste faktorite osas:

Patsientide alarühm	Patsientide arv	Haigusvaba elulemus			Üldine elulemus		
		Riski suhe*	95% CI	p=	Riski 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

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

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

Mitmekeskuselise avatud juhuslikustatud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava, lümfisõlm-negatiivse rinnanäärmevähiga 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) juhuslikustati saama adjuvantravi dotsetakseeliga annuses 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m² (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubitsiiniga annuses 50 mg/m², koos järgneva fluorouratsiiliga 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidiga 500 mg/m² (521 patsienti

FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. Dotsetakseeli 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 juhuslikustamist. 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 juhiste ja 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 summa 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):

Alarühmade analüüs - lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga patsientide adjuvantravi (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

Patsientide alarühm	Haigusvaba elulemus		
	Patsientide arv TAC rühmas	Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0,68	0,49...0,93
1. vanusekategooria			
<50 aastat	260	0,67	0,43...1,05
≥50 aastat	279	0,67	0,43...1,05
2. vanusekategooria			
<35 aastat	42	0,31	0,11...0,89
≥35 aastat	497	0,73	0,52...1,01
Hormonaalne retseptorstaatus			
Negatiivne	195	0,7	0,45...1,1
Positiivne	344	0,62	0,4...0,97

Tuumori suurus			
≤2 cm	285	0,69	0,43...1,1
>2 cm	254	0,68	0,45...1,04
Histoloogiline Diferentseerumisaste			
1. aste (sh need, keda ei hinnatud)	64	0,79	0,24...2,6
2. aste	216	0,77	0,46...1,3
3. aste	259	0,59	0,39...0,9
Seisund menopausi alusel			
Pre-menopausis	285	0,64	0,40...1
Post-menopausis	254	0,72	0,47...1,12

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

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

Alagrupid	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Riskide suhe (TAC/FAC) (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-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid
CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor
PR = progesteronireseptor

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

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

Dotsetakseel monoterapiiana

Soovitatud annuses dotsetakseeliga raviskeemiga 100 mg/m² iga 3 nädala järel on teostatud kaks juhuslikustatud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antraksükliinraviga metastaatilise rinnaäärme kartsinoomiga patsienti.

Patsientidel, kellel ebaõnnestus ravi alküüliva ainega, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m² iga 3 nädala järel). Mõjutamata üldist elulemust (dotsetakseel 15 kuud vs. doksorubitsiin 14 kuud, p=0,38) või aega haiguse progressioonini (dotsetakseel 27 nädalat vs. doksorubitsiin 23 nädalat, p=0,54), suurendas dotsetakseel ravile allumise protsenti (52% vs. 37%, p=0,01) ning lühendas aega ravitoime saabumiseni (12 nädalat vs. 23 nädalat, p=0,007). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedelikupeetuse tõttu samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardialese toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud südame paispuudulikkuse juhtu).

Antratsükliinraviga ebaõnnestunud patsientidel võrreldi dotsetakseeli mitomütsiin C ja vinblastiini kombinatsiooniga (12 mg/m² iga 6 nädala järel ja 6 mg/m² iga 3 nädala järel). Dotsetakseel suurendas ravile allumise protsenti (33% vs. 12%, p<0,0001), pikendas aega haiguse progressioonini (19 nädalat vs. 11 nädalat, p=0,0004) ja pikendas üldist elulemust (11 kuud vs. 9 kuud, p=0,01).

Nende kahe III faasi uuringu jooksul oli dotsetakseeli ohutusprofiil kooskõlas II faasi uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

Avatud mitmekeskuselises juhuslikustatud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnanäärmevähi ravis patsientidel, keda pidi olema varem ravitud antratsükliiniga. Kokku 449 patsienti said juhuvaliku alusel kas dotsetakseeli monoterapiat 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) kombinatsiooni (AT ravirühm) vs. doksorubitsiini (60 mg/m²) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m²) kombinatsiooniga (AC ravirühm) on läbi viidud üks suur juhuslikustatud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitteravitud metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati 1. päeval iga kolme nädala järel.

- Aeg haiguse progressioonini (TTP) oli oluliselt pikem AT ravirühmas võrreldes AC ravirühmaga, p=0,0138. TTP oli AT ravirühmas keskmiselt 37,3 nädalat (95% CI: 33,4...42,1) ja AC ravirühmas 31,9 nädalat (95% CI: 27,4...36,0).
- Üldine vastuse määr (ORR) oli oluliselt kõrgem AT ravirühmas võrreldes AC ravirühmaga, p=0,009. ORR oli AT ravirühmas 59,3% (95% CI: 52,8...65,9) ja AC ravirühmas 46,5% (95% CI: 39,8...53,2).

Selles uuringus esines AT ravirühmas võrreldes AC ravirühmaga sagedamini raskekujulist neutropeeniat (90% vs. 68,6%), febrilset neutropeeniat (33,3% vs. 10%), infektsioone (8% vs. 2,4%), kõhulahtisust (7,5% vs. 1,4%), asteeniat (8,5% vs. 2,4%) ja valu (2,8% vs. 0%). Samas esines AC ravirühmas, võrreldes AT ravirühmaga sagedamini raskekujulist aneemiat (15,8% vs. 8,5%) ja lisaks esines sagedamini raskekujulist kardiotoxilisust: südame paispuudulikkust (3,8% vs. 2,8%), absoluutset LVEF langust $\geq 20\%$ (13,1% vs. 6,1%), absoluutset LVEF langust $\geq 30\%$ (6,2% vs. 1,1%). Toksilist surma esines AT ravirühmas (südame paispuudulikkus) 1 patsiendil ning AC ravirühmas 4 patsiendil (1 septilise šoki ja 3 südame paispuudulikkuse tulemusel).

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

Dotsetakseel kombinatsioonis trastuzumabiga

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi uuriti varem keemiaravi mittesaanud HER2 üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. Ükssada kaheksakümmend kuus patsienti jagati juhuvaliku alusel saama dotsetakseeli (100 mg/m²) koos trastuzumabiga või ilma; 60% patsientidest said eelnevalt antratsükliinipõhist adjuvantset keemiaravi. Dotsetakseel pluss trastuzumab osutus efektiivseks sõltumata sellest, kas patsiendid olid eelnevalt saanud adjuvantravi antratsükliinidega. Selles pöördelises uuringus määrati HER2 positiivsust peamiselt immunohistokeemilisel meetodil (IHK). Väikse arvu patsientide puhul kasutati fluorestsents *in situ* hübriidisatsioonmeetodit (FISH). 87% selles uuringus osalenud patsientidest oli HER2 positiivsuse analüüsi tulemus IHK 3+ ning 95% patsientidest oli IHK 3+ ja/või FISH positiivne. Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud alljärgnevas tabelis:

Parameeter	Dotsetakseel pluss trastuzumab ¹ n=92	Dotsetakseel ¹ n=94
------------	--	-----------------------------------

Ravivastuse kestus (mediaan, kuudes) (95% CI)	61% (50...71)	34% (25...45)
TTP (mediaan, kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2...15,0)	5,1 (4,4...6,2)
Elulemus (mediaan, kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6...12,9)	5,7 (5,0...6,5)
Keskmine elulemus (kuud) (95% CI)	30,5 ² (26,8...ne)	22,1 ² (17,6...28,9)

TTP = aeg haiguse progressioonini; "ne" tähendab hindamise võimatust või seda, et hindamine seisab veel ees.

¹Täielik analüüs (kavatsus-ravida)

²Hinnanguline elulemuse mediaan (*Estimated median survival*)

Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest juhuslikustatud kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kasutamist kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kellele eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline keemiaravi oli ebaõnnestunud. Selles uuringus oli 255 patsienti juhuslikustatud saama ravi dotsetakseeli (75 mg/m² ühetunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane paus). 256 patsienti juhuslikustati saama dotsetakseeli monoterapiat (100 mg/m² ühetunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel). Elulemus oli parem dotsetakseel + kapetsitabiini ravirühmas (p=0,0126). Elulemuse mediaan oli 442 päeva (dotsetakseel + kapetsitabiin) vs. 352 päeva (dotsetakseel üksi).

Üldine objektiivne ravivastuse määr kogu juhuslikustatud patsientide populatsioonis (uuringuarstide hinnangul) oli 41,6% (dotsetakseel + kapetsitabiin) vs. 29,7% (dotsetakseel üksi); p=0,0058. Aeg haiguse progressioonini oli parem dotsetakseeli + kapetsitabiini kombinatsiooniga ravirühmas (p<0,0001). Mediaanaeg haiguse progressioonini oli 186 päeva (dotsetakseel + kapetsitabiin) vs. 128 päeva (dotsetakseel üksi).

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Eelnevalt keemiaravi saanud patsiendid, kombinatsioonis kiiritusraviga või ilma

Eelnevalt ravitud patsientidel olid ühes III faasi kliinilises uuringus aeg haiguse progressioonini (12,3 nädalat vs. 7 nädalat) ja kogu elulemus märgatavalt pikemad dotsetakseeli annuse 75 mg/m² grupis võrreldes parima toetava raviga (BSC). 1-aastane elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%).

75 mg/m² dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiin-analgeetikume (p<0,01), mitte-morfiin-analgeetikume (p<0,01), teiste haigustega seotud ravimeid (p=0,06) kasutavaid ja kiiritusravi (p<0,01) patsiente võrreldes BSC grupiga.

Kogu ravivastuse määr hinnatavate patsientide seas oli 6,8%, ravile allumise kestvuse mediaanaeg oli 26,1 nädalat.

Dotsetakseel kombinatsioonis platinapreparaatidega eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel

III faasi uuringus osalenud 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB või IV staadiumi mitte-väikerakk kopsuvähiga, KPS-iga 70% või enam, kes polnud varem saanud antud haiguse raviks keemiaravi, juhuslikustati saama kas dotsetakseeli (T) annuses 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m² manustatuna 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseel 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60-minutilise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbiiin (V) 25 mg/m² manustatuna 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m² 1. päeval, tsükliit korral iga 4 nädala järel (VCis).

Uuringu kahe ravirühma elulemuse, mediaanaja haiguse progressioonini ja ravivastuse määrad on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

*: Parandatud korduvate võrdluste jaoks ning kohandatud stratifikatsioonifaktorite jaoks (haiguse staadium, ravi piirkond), põhineb hinnatavate patsientide populatsioonil.

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

Uuringus ei suudetud tõestada dotsetakseeli/karboplatiini kombinatsiooni efektiivsuse samasust ega vähemust võrreldes Vcis võrdlusravi kombinatsiooniga.

Eesnäärmevähk

Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidel hinnati juhuslikustatud mitmekeskuselises III faasi uuringus (TAX 327). Kokku 1006 patsienti, kelle KPS $\geq$ 60, juhuslikustati järgmistesse ravigruppidesse:

- Dotsetakseel 75 mg/m² iga 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 iga 3 nädala järel, 10 tsüklit.

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

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga kolme nädala järel, oli märgatavalt pikem üldine elulemus, võrreldes nendega, keda raviti mitoksantrooniga. Dotsetakseeli kasutamisel üks kord nädalas ei olnud elulemuse pikenemine statistiliselt oluline, võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ravirühmas vs. 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
Elulemuse mediaan (kuud)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0...21,2)	(15,7...19,0)	(14,4...18,6)
Riski suhe	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619...0,936)	(0,747...1,113)	--

<i>p</i> -väärtus†*	0,0094	0,3624	--
<i>Patsientide arv</i>	291	282	300
<i>PSA** ravivastuse määr (%)</i>	45,4	47,9	31,7
<i>95% CI</i>	(39,5...51,3)	(41,9...53,9)	(26,4...37,3)
<i>p</i> -väärtus*	0,0005	<0,0001	--
<i>Patsientide arv</i>	153	154	157
<i>Valu ravivastuse määr (%)</i>	34,6	31,2	21,7
<i>95% CI</i>	(27,1...42,7)	(24,0...39,1)	(15,5...28,9)
<i>p</i> -väärtus*	0,0107	0,0798	--
<i>Patsientide arv</i>	141	134	137
<i>Tuumori ravivastuse määr (%)</i>	12,1	8,2	6,6
<i>95% CI</i>	(7,2...18,6)	(4,2...14,2)	(3,0...12,1)
<i>p</i> -väärtus*	0,1112	0,5853	--

†Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

* Statistiliselt olulise väärtuse lävi = 0,0175

**PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

Arvestades faktiga, et dotsetakseeli manustamisel üks kord nädalas olid veidi paremad ohutusnäitajad kui dotsetakseeli manustamisel iga 3 nädala järel, on võimalik, et teatud patsiendid saavad kasu dotsetakseeli manustamisest üks kord nädalas.

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

Metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk

STAMPEDE uuring

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

1776 meespatsienti jagati huvipakkuvatesse ravihaaradesse:

- standardravi + dotsetakseel 75 mg/m² manustatuna iga 3 nädala järel, kokku 6 ravitsükli,
- ainult standardravi.

Dotsetakseeliga koos manustati prednisooni või prednisolooni 5 mg kaks korda ööpäevas pidevalt. 1776 juhuslikustatud patsiendist oli 1086 (61%) metastaatilise haigusega, 362 juhuslikustati saama standardravi koos dotsetakseeliga, 724 said ainult standardravi.

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

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

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + standardravi	Ainult standardravi
Metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide arv	362	724
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	62	43
95% CI	51...73	40...48

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + standardravi	Ainult standardravi
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,76	
95% CI	(0,62...0,92)	
p-väärtus ^a	0,005	
Ravivastusega elulemuskestuse ^b mediaan (kuud)	20,4	12
95% CI	16,8...25,2	9,6...12
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,66	
95% CI	(0,57...0,76)	
p-väärtus ^a	< 0,001	

^a p-väärtus on arvutatud tõenäosussuhte testis, kohandatud kõikide kihitustegurite suhtes (v.a keskus ja plaanitud hormoonravi) ning kihitatud uuringuperioodi suhtes.

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

CHAARTED uuring

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

- androgeen-deprivatsioonravi + dotsetakseel 75 mg/m², manustatuna androgeen-deprivatsioonravi alguses iga 3 nädala järel, kokku 6 ravitsükli,
- ainult androgeen-deprivatsioonravi.

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

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

Dotsetakseeli ja androgeen-deprivatsioonravi metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi korral (CHAARTED)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi	Ainult androgeen-deprivatsioonravi
Patsientide arv	397	393
Üldise elulemuse mediaan (kuud)		
Kõik patsiendid	57,6	44,0
95% CI	49,1...72,8	34,4...49,1
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,61	--
95% CI	(0,47...0,80)	--
p-väärtus ^a	0,0003	--
Progressioonivaba elulemuskestuse mediaan (kuud)	19,8	11,6
95% CI	16,7...22,8	10,8...14,3
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,60	--
95% CI	0,51...0,72	--
p-väärtus ^a	P<0,0001	--
PSA ravivastus** 6 kuu pärast – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-väärtus ^{a*}	<0,0001	--

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi	Ainult androgeen-deprivatsioonravi
PSA ravivastus**12 kuu pärast – N(%) p-väärtus ^{a*}	110 (27,7) <0,0001	66 (16,8) --
Aeg kastratsioonresistentse eesnäärmevähini ^b Mediaan (kuud) 95% CI Riskitiheduste kohandatud suhe p-väärtus ^{a*}	 20,2 (17,2...23,6) 0,61 <0,0001	 11,7 (10,8...14,7) -- --
Aeg kliinilise progressioonini ^c Mediaan (kuud) 95% CI Riskitiheduste kohandatud suhe 95% CI p-väärtus ^{a*}	 33,0 (27,3...41,2) 0,61 (0,50...0,75) <0,0001	 19,8 (17,9...22,8) -- -- --

^a juhuni kulunud aja muutujad; kihitatud logaritmiline astaktest;

ravivastuse määra muutujad: Fisheri täpsustest

*p-väärtus kirjeldaval eesmärgil

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

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

^c aeg kliinilise progressioonini = aeg juhulikustamisest kuni kliinilise progressioonini (st luumetastaaside sümptomite lisandumine, progressioon soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (RECIST) alusel või seisundi halvenemine kasvaja tõttu uurija hinnangul).

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaallidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks, hinnati mitmekeskuselises avatud juhulikustatud uuringus. Kokku 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-fluorouratsiliga (F) 750 mg/m² ööpäevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsili 1000 mg/m² ööpäevas 5 päeva. Ravitsükli kestus TCF ravirühmas oli 3 nädalat ja CF ravirühmas 4 nädalat.

Manustatud ravitsüklike arvu mediaan patsiendi kohta oli TCF ravirühmas 6 (vahemikus 1...16) ja CF ravirühmas 4 (vahemikus 1...12). Aeg haiguse progressioonini (TTP) oli esmane tulemusnäitaja.

Progresseerumise risk vähenes 32,1% seoses oluliselt (p=0,0004) pikema TTP-ga TCF ravirühmas.

Üldine elulemus oli oluliselt (p=0,0201) pikem TCF ravirühmas, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivsuse tulemustest on toodud järgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

Tulemusnäitaja	TCF n=221	CF N=224
TTP mediaan (kuud) (95%CI)	5,6 (4,86...5,91)	3,7 (3,45...4,47)
Riski suhe (95% CI)	1,473 (1,189...1,825)	
*p-väärtus	0,0004	
Elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	9,2 (8,38...10,58)	8,6 (7,16...9,46)
2 aasta prognoos (%)	18,4	8,8

Riski suhe (95% CI) *p-väärtus	1,293 (1,041...1,606) 0,0201	
Üldine ravivastuse määr (CR+PR) (%) p-väärtus	36,7	25,4
	0,0106	
Progresseeruv haigus kui parim üldine ravivastus (%)	16,7	25,9

* Stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

Elulemuse jätkuanalüüs pärast 41,6-kuulist jälgimise mediaankestust ei näidanud enam statistiliselt olulist erinevust, ehkki TCF paremus jäi alati püsima ning näitas selgesti, et TCF oli jälgimisperioodi 18...30. kuuni parem kui CF.

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud juhustikustatud uuringus (TAX323). Selles uuringus juhustikustati 358 patsienti, kellel oli mitte-opereeritav lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravirühmast. Dotsetakseeli ravirühma patsiendid said 75 mg/m² dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m² ööpäevas püsiinfusioonina 5 päeva. Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine $\geq 25\%$). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlusgrupi patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² ööpäevas 5 päeva. Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine $\geq 25\%$). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord ööpäevas, 5 päeva nädalas, koguanuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud kiiritusravi skeemina (kaks korda ööpäevas, fraktsioonidevahelise intervalliga minimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline reseksioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravirühma patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda ööpäevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravirühmas, võrreldes PF haruga; $p=0,0042$ (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs. 8,3 kuud), kusjuures järelkontrolli mediaanpikkus oli 33,7 kuud. Üldise elulemuse mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF ravirühmas, võrreldes PF ravirühmaga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs. 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%, $p=0,0128$. Efektiivsuse tulemused on esitatud järgnevas tabelis:

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis+5-FU	Cis+5-FU n=181
----------------	----------------------------	-------------------

	n=177	
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	11,4 (10,1...14,0)	8,3 (7,4...9,1)
Kohandatud riski suhe (95% CI) *p-väärtus	0,70 (0,55...0,89) 0,0042	
Elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	18,6 (15,7...24,0)	14,5 (11,6...18,7)
Riski suhe (95% CI) **p-väärtus	0,72 (0,56...0,93) 0,0128	
Parim üldine ravivastus keemiaravile (%) (95% CI) ***p-väärtus	67,8 (60,4...74,6)	53,6 (46,0...61,0)
Parim üldine ravivastus uuringuravile [keemiaravi +/- kiiritusravi] (%) (95% CI) ***p-väärtus	72,3 (65,1...78,8)	58,6 (51,0...65,8)
Ravivastuse saavutamise kestuse mediaan keemiaravi +/- kiiritusravi korral (kuud) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4...24,6)	n=106 11,7 (10,2...17,4)
Riskide suhe (95% CI) **p-väärtus	0,72 (0,52...0,99) 0,0457	

Riski 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 ravirühma patsiendid kogesid märkimisväärselt väiksemat üldise terviseskoori halvenemist, võrreldes PF ravirühma 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 ravirühmas, võrreldes PF-ga. Valu intensiivsuse skoor paranes ravi ajal mõlemas grupis, viidates adekvaatsele valu ravile.

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskeselises avatud juhuslikustatud uuringus (TAX324). Selles uuringus juhuslikustati 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, saama ühte kahest ravirühmast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente, kellel oli kirurgilise ravi võimalikkus väike, ja patsiente, kelle puhul oli eesmärgiks elundi säilitamine. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning elundi säilitamise õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli ravirühma 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 ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korraldi iga kolme nädala järel 3 tsükli jooksul. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, pidid vastavalt protokollile (TPF/KRT) saama

kemoradioterapiat (KRT). Võrdlusgrupi patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² ööpäevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5–fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli jooksul. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, pidid vastavalt protokollile (PF/KRT) saama KRT-d.

Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsoonkemoterapia viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) pidid mõlema ravirühma patsiendid saama 7 nädalat KRT-d. Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal ühetunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades fraksioneerimist üks kord ööpäevas (2 Gy ööpäevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguannusega 70...72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist resektsooni võis teha igal ajal pärast KRT-d. Kõik dotsetakseeli sisaldava ravirühma patsiendid said profülaktiliselt antibiootikume. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logaritmiline astaktest, $p=0,0058$) dotsetakseeli sisaldavas ravirühmas, võrreldes PF rühmaga (OS mediaan: vastavalt 70,6 vs. 30,1 kuud), samas langes suremuse risk 30% võrreldes PF rühmaga (riski suhe (HR)=0,70, 95% usaldusintervall (CI)=0,54...0,90) üldise 41,9-kuulise mediaankestusega jälgimisperioodiga. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas progresseerumise või surma riski vähenemist 29% võrra ja PFS-i mediaani 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; logaritmiline astaktest $p=0,004$. Efektiivsuse tulemused on esitatud järgnevas tabelis:

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

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

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

* Kohandamata logaritmiline astaktest

** Kohandamata logaritmiline astaktest, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

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

NA- ei ole kohaldatav

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada dotsetakseeli sisaldavate ravimitega läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi,

eesnäärmevähi, maovähi ning pea- ja kaelapiirkonna vähi näidustusel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüingealne kartsinoom (informatsiooni laste kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetikat on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel annuse 20...115 mg/m² manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas kolmeosalise farmakokineetilise mudeliga α , β , ja γ faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 h. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

Jaotumine

100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saavutati keskmine plasma maksimaalne tase 3,7 µg/ml, vastav AUC oli 4,6 h·µg/ml. Kogu organismi kliirensi keskmine väärtus ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala keskmine väärtus olid vastavalt 21 l/h/m² ja 113 l. Kogu organismi kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli ligikaudu 50%. Dotsetakseel seondub plasmavalkudega enam kui 95% ulatuses.

Eritumine

Kolmel vähipatsiendil on läbi viidud uuring ¹⁴C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineerus seitsme 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. Ligikaudu 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritub esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja kolme vähemähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väikeses koguses 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 farmakokineetikat 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 vedelikupeetus; puuduvad andmed raske vedelikupeetusega patsientide kohta.

Kombinatsioonravi

Doksorubitsiin

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

Kapetsitabiin

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

Tsisplatiin

Dotsetakseeli kliirens kombinatsioonravis tsisplatiiniga oli sarnane monoteraapia järel täheldatule. Tsisplatiini farmakokineetiline profiil, kui ravimit manustatakse vahetult pärast dotsetakseeli infusiooni, on sarnane tsisplatiini monoteraapia korral täheldatule.

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

Prednisoonil ei täheldatud toimet dotsetakseeli farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dotsetakseeli kantserogeenset potentsiaali 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 see esile mutageensust 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

Kontsentradi viaal:

Polüsorbaat 80
Etanool, veevaba

Lahusti viaal:

Süstevesi.

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

- 18 kuud.
- Eellahus: Kasutamiseelset keemilist ja füüsikalist stabiilsust on demonstreeritud 8 tunni jooksul nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C). Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja ja see ei tohi ületada 24 tundi

temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

- Infusioonilahus: Kasutamiseelset keemilist ja füüsikalist stabiilsust on demonstreeritud toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) 4 tunni jooksul. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja ja see ei tohi ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga karp sisaldab:

- üks kontsentraadi viaal ja
- üks lahusti viaal
- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal
15 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal bromobutüülkummist korgiga ja eemaldatava *flip-off* kaanega.

Viaal sisaldab 2,88 ml dotsetakseeli lahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 27,73 mg/ml (täitemaht: 94,4 mg/3,40 ml). Selline täitemaht on kindlaks määratud dotsetakseeli väljatöötamise käigus, et kompenseerida vedeliku kadu eellahuse valmistamisel vahu tekke ja kleepumise tõttu viaali seintele ning "sumud mahtu". Lisamaht tagab, et dotsetakseeli viaali sisu lahustamisel kogu kaasasoleva lahustiga tekib minimaalne eraldatav eellahuse maht 8 ml, milles sisaldub 10 mg/ml dotsetakseeli, mis vastab sildil olevale kogusele 80 mg/2,88 ml viaali kohta.

Lahusti viaal

15 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal bromobutüülkummist korgiga ja eemaldatava *flip-off* kaanega.

Lahusti viaal sisaldab 5,12 ml süstevett (täitemaht 6,29 ml). Kogu lahusti koguse lisamine Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaali sisule tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooni 10 mg/ml.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Docetaxel Teva on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetele tuleb rakendada ettevaatust selle käsitlemisel ja Docetaxel Teva lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentraat, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see otsekohe ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentraat, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see otsekohe ja hoolikalt veega maha pesta.

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

a) Docetaxel Teva eellahuse valmistamine (dotsetakseel 10 mg/ml)

Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb vajalikul kogusel Docetaxel Teva karpidel lasta 5 minutit seista toatemperatuuril (kuni 25°C).

Kasutades nõelaga süstalt, tõmmake kogu Docetaxel Teva lahusti aseptiliselt süstlasse, viaali veidi kallutades.

Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docetaxel Teva viaali.

Eemaldage süstal ja nõel ja segage lahust käsitsi viaali korduvalt ümber pöörates vähemalt 45 sekundi jooksul. Ärge raputage.

Laske eellahusega viaalil seista 5 minutit toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) ja seejärel kontrollige, kas lahus on homogeenne ja selge (vahutamine on normaalne ka 5 minuti järel, kuna segu sisaldab polüsorbaati 80).

Eellahus sisaldab dotsetakseeli 10 mg/ml ja see tuleb otsekohe pärast valmistamist ära kasutada. Siiski on näidatud, et eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C).

b) Infusioonilahuse valmistamine

Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui ühte eellahuse viaali. Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust mg-des, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstlasse aseptiliselt vastav eellahuse kogus sobivast arvust eellahuse viaalidest, mis sisaldavad dotsetakseeli 10 mg/ml. Näiteks annuse 140 mg dotsetakseeli jaoks on vaja 14 ml dotsetakseeli eellahust.

Süstige vajalik eellahuse kogus mitte-PVC-st 250 ml infusioonikotti või -pudelis, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

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

Segage infusioonikotti või pudeli sisu seda käsitsi keerutades.

Docetaxel Teva infusioonilahus tuleb ära kasutada 4 tunni jooksul pärast valmistamist ja manustada aseptiliselt 1-tunnise infusioonina toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) ja normaalsete valgustingimuste juures.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Teva eellahust ja infusioonilahust hinnata enne kasutamist visuaalselt ning sadet sisaldavad lahused tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 CA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/611/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. jaanuar 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungari

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusuandeid 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.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 20 mg/0,72 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml kontsentraadi viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli. Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Dotsetakseeli kontsentraadi viaal:
polüisorbaat 80, veevaba etanool (lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte).

Lahusti viaal:
süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti.

Iga karp sisaldab:

- üks 0,72 ml kontsentraadi viaal (20 mg dotsetakseeli),
- üks 1,28 ml lahusti viaal (süstevesi).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne.

HOIATUS: Kontsentraadi lahjendamisel on vajalik ära kasutada kogu lahusti viaali sisu. Enne manustamist tuleb ettevalmistatud lahus lahjendada infusioonilahuses.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütostaatikum. Manustada tsütotoksiliste ainete kasutamises kogenud arsti järelevalve all

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C
Mitte lasta külmuda

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Ühekordsed viaalid.
Kasutamata viaali sisu hävitada vastavalt kehtivatele nõuetele

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/611/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT – KONTSENTRAAT 20 mg/0,72 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml infusioonilahuse kontsentraat
Dotsetakseel
Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,72 ml (Täituvus: 0,88 ml)

6. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT – LAHUSTI 20 mg/0,72 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

süstevesi
1,28 ml (Täituvus: 1,71 ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 80 mg/2,88 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml kontsentraadi viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli. Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Dotsetakseeli kontsentraadi viaal:
polüisorbaat 80, veevaba etanool (lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte).

Lahusti viaal:
süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti.

Iga karp sisaldab:

- üks kontsentraadi (80 mg dotsetakseeli) viaal (2,88 ml),
- üks lahusti (süstevesi) viaal (5,12 ml).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne.

HOIATUS: Kontsentraadi lahjendamisel on vajalik ära kasutada kogu lahusti viaali sisu. Enne manustamist tuleb ettevalmistatud lahus lahjendada infusioonilahuses.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsitostaatikum. Manustada tsütotoksiliste ainete kasutamises kogenud arsti järelevalve all

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C
Mitte lasta külmuda

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Ühekordsed viaalid.
Kasutamata viaali sisu hävitada vastavalt kehtivatele nõuetele

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/611/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT – KONTSENTRAAT 80 mg/2,88 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml infusioonilahuse kontsentraat
Dotsetakseel
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,88 ml (Täituvus: 3,40 ml)

6. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT – LAHUSTI 80 mg/2,88 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

süstevesi
5,12 ml (Täituvus: 6,29 ml)

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti dotsetakseel

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Docetaxel Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Teva kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Teva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Docetaxel Teva ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi nimi on Docetaxel Teva. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine. Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Teva rinnanäärmevähi, kopsuvähi teatud vormi (mitte-väikerakk kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Teva't manustada kas üksinda või kombinatsioonis doksorubitsiiniga, trastuzumabiga või kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi raviks, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Docetaxel Teva't manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Teva't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Teva't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse Docetaxel Teva't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Docetaxel Teva't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Teva kasutamist

Docetaxel Teva't ei tohi kasutada

- kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või Docetaxel Teva mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal
- kui teil on raske maksahaigus

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne iga ravikuuri Docetaxel Teva'ga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude arv ja maksafunktsioon on Docetaxel Teva manustamiseks piisavad. Valgete verelibledega seotud häirete korral võivad teil tekkida kaasnev palavik või infektsioonid.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil on kõhuvalu või valulikkus, kõhulahtisus, verejooks pärakust, veri väljaheites või palavik. Need sümptomid võivad olla

seedetrakti tõsise kahjustuse esmased nähud, mis võib lõppeda surmaga. Teie arst peab neid kohe ravima.

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

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

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

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 Teva manustamist palutakse teil ettevalmistava ravimina võtta suukaudseid kortikosteroide, nagu deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast Docetaxel Teva manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (käte, jalalabade ja jalgade turse või kehakaalu tõus), mis võivad ilmneda pärast Docetaxel Teva infusiooni.

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

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

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

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

Enne ravi alustamist Docetaxel Teva'ga teatage oma arstile, haiglaapteekrile või meditsiiniõdele, kui teil on probleeme neerudega või teie vere kusihappesisaldus on kõrge.

Docetaxel Teva sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile, kui teil on sõltuvus alkoholist. Vt ka lõik „Docetaxel Teva sisaldab etanooli (alkoholi)“ allpool.

Muud ravimid ja Docetaxel Teva

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest Docetaxel Teva või teine ravim ei pruugi toimida nii hästi kui oodatud ning teil võib olla suurem tõenäosus kõrvaltoime tekkeks.

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Teva't **EI TOHI** manustada, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui see on teie arsti poolt selgelt näidustatud.

Te ei tohi rasestuda ravi ajal selle ravimiga ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal, sest Docetaxel Teva võib olla kahjulik sündimata lapsele. Kui te rasestute ravi ajal, peate te sellest otsekohe oma arsti informeerima.

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

Kui te olete mees, kes saab ravi Docetaxel Teva'ga, 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 docetakseel võib kahjustada meeste viljastamisvõimet.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Docetaxel Teva sisaldab etanooli (alkoholi)

See ravim sisaldab 181 mg alkoholi (veevaba etanool) ühes viaalis (25,1 massiprotsenti). Alkoholi sisaldus selle ravimi ühes viaalis on väiksem kui 4,6 ml-s õlles või 1,9 ml-s veinis.

Väike alkoholi kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele ja noorukitele.

Toime lastele ei ole märkimisväärne. Võib esineda mõningane toime väikelastele, nt unisus.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet. Pidage nõu oma arsti või apteekri, kui kasutate teisi ravimeid.

Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekri.

Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekri.

Selles ravimis sisalduv alkoholikogus võib mõjutada kesknärvisüsteemi (närvisüsteemi osa, kuhu kuuluvad peaju ja seljaaju).

3. Kuidas Docetaxel Teva't kasutada

Docetaxel Teva't manustab teile tervishoiutöötaja.

Tavaline annus

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

Manustamisviis ja -tee

Docetaxel Teva't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab ligikaudu üks tund, mille ajal te viibite haiglas.

Manustamissagedus

Tavaliselt peaksite te saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja manustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, teie üldseisundist ja teie ravivastusest Docetaxel Teva'le. Eeskätt informeerige palun 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 vajaduse üle. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või haiglaapteekri.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Teie arst arutab need teiega läbi ning selgitab teie ravi võimalikke riske ja sellest saadavat kasu.

Kõige sagedamini Docetaxel Teva eraldi kasutamise seoses teatatud kõrvaltoimed on: punaste vereliblede või valgete vereliblede arvu langus, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

Docetaxel Teva kõrvaltoimed võivad olla raskemad, kui Docetaxel Teva't manustatakse kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

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

- õhetus, nahareaktsioonid, sügelus,
- pigistustunne rinnus; hingamisraskus,
- palavik või külmavärinad,
- seljavalu
- madal vererõhk

Esineda võivad ka palju raskemad reaktsioonid.

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

Haigla personal jälgib ravi ajal hoolikalt teie seisundit. Rääkige neile kohe, kui te täheldate endal mõnda nendest toimetest.

Docetaxel Teva 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) või valgete vereliblede arvu (on olulised infektsioonide vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik: kui see tekib, peate te sellest kohe oma arstile rääkima
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isu kaotus (anoreksia)
- unetus
- tuimus- või torkimistunne või valu liigestes või lihastes
- peavalu
- maitsetundlikkuse muutused
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmadest
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingeldus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik; köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, sh iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamikul juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma); mõnikord (sagedus teadmata) on täheldatud püsivat juuste väljalangemist
- peopesade või jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (see võib esineda ka kätel, näol või kehal)
- värvuse muutus küüntel, mis võivad irduda
- lihasvalud või -valulikkus; seljavalu või luuvalu
- menstruaatsioonitsükli muutus või menstruaatsiooni puudumine
- käte, jalgade, jalalabade turse
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- suuõõne kandidoos
- veetustumine
- peeringlus
- kuulmiskahjustus
- vererõhu langus; ebaregulaarne või kiirenenud südame löögisagedus
- südamepuudulikkus
- söögitorupõletik
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (sellest tuleneb vajadus teha regulaarseid vereanalüüse)
- veresuhkru tõus (suhkurtõbi)
- kaaliumi, kaltsiumi ja/või fosfaadisalduse langus veres.

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

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

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

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

Teadmata esinemissagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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 Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C

Mitte lasta külmuda

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Eellahus tuleb kasutada ära otsekohe pärast infusioonilahuse valmistamist. Eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul, kui seda hoitakse kas temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (kuni 25°C).

Valmis infusioonilahus tuleb toatemperatuuril (kuni 25°C) ära kasutada 4 tunni jooksul.

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 Teva kontsentradi viaal sisaldab:

- Toimeaine on dotetakseel. Iga Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml kontsentradi viaal sisaldab 20 mg dotetakseeli. Iga ml kontsentradi sisaldab 27,73 mg dotetakseeli.
- Abiained on polüsorbaat 80 ja 25,1% (w/w) veevaba etanool (vt lõik 2).

Mida lahusti viaal sisaldab:

Süstevesi.

Kuidas Docetaxel Teva välja näeb ja pakendi sisu:

Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentradi on selge viskoosne, kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Iga karp sisaldab:

- ühte 6 ml läbipaistvast klaasist eemaldatava kaanega viaali, mis sisaldab 0,72 ml kontsentradi ja
- ühte 6 ml läbipaistvast klaasist eemaldatava kaanega viaali, mis sisaldab 1,28 ml lahustit.

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootja

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

Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungari

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva Finland Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,72 ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI JA LAHUSTI VALMISTAMISE JUHIS

On oluline, et te loeksite enne Docetaxel Teva eellahuse või Docetaxel Teva infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhendi täies mahus läbi.

1. SPETSIFIKATSIOON

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml infusioonilahuse kontsentratsioon on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus, mis sisaldab 27,73 mg/ml dotsetakseeli polüsorbaat 80-s. Docetaxel Teva lahusti on süstevesi.

2. PAKEND

Docetaxel Teva on saadaval üksikannusega viaalides.

Igas karbis on üks Docetaxel Teva viaal (20 mg/0,72 ml) ja üks sellele vastav Docetaxel Teva lahusti viaal karbis.

Docetaxel Teva viaale tuleb hoida temperatuuril kuni 25°C, valguse eest kaitstult.

Docetaxel Teva't ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel.

2.1 Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml viaal:

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml viaal on läbipaistvast klaasist 6 ml bromobutüülkummist korgi ja eemaldatava kaanega viaal.
- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml viaal sisaldab dotsetakseeli lahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 27,73 mg/ml.
- Viaal sisaldab 20 mg/0,72 ml dotsetakseeli lahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 27,73 mg/ml (täitemaht: 24,4 mg/0,88 ml). Selline maht on kindlaks määratud dotsetakseeli väljatootmise käigus, et kompenseerida vedeliku kadu eellahuse valmistamisel (vt lõik 4) vahu tekke ja kleepumise tõttu viaali seintele ning "surnud mahtu". Lisamaht tagab, et dotsetakseeli viaali sisu lahjendamisel kogu kaasasoleva lahustiga tekib minimaalne eraldatav eellahuse maht 2 ml, milles sisaldub 10 mg/ml dotsetakseeli, mis vastab sildil olevale kogusele 20 mg/0,72 mg viaali kohta.

2.2 Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml lahusti viaal:

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml lahusti viaal on läbipaistvast klaasist 6 ml bromobutüülkummist korgi ja eemaldatava kaanega viaal.
- Docetaxel Teva lahusti sisaldab süstevett.
- Iga lahusti viaal sisaldab 1,28 ml süstevett (täitemaht 1,71 ml). Kogu lahusti koguse lisamine Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml infusioonilahuse kontsentratsiooni viaali sisule tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooni 10 mg/ml.

3. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

Docetaxel Teva on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega tuleb rakendada ettevaatust selle käsitsemisel ja Docetaxel Teva lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentraat, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see otsekohe ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentraat, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see otsekohe ja hoolikalt veega maha pesta.

4. ETTEVALMISTUSED INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

4.1 Docetaxel Teva eellahuse (dotsetakseeli 10 mg/ml) valmistamine

- 4.1.1** Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb vajalikul kogusel Docetaxel Teva karpidel lasta 5 minutit seista toatemperatuuril (kuni 25°C).
- 4.1.2** Kasutades nõelaga süstalt, tõmmake kogu Docetaxel Teva lahusti aseptiliselt süstlasse, viaali veidi kallutades.
- 4.1.3** Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docetaxel Teva viaali.
- 4.1.4** Eemaldage süstal ja nõel ja segage lahust käsitsi viaali korduvalt ümber pöörates vähemalt 45 sekundi jooksul. Ärge raputage.
- 4.1.5** Laske eellahusega viaalil seista 5 minutit toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) ja seejärel kontrollige, kas lahus on homogeenne ja selge (vahutamine on normaalne ka 5 minuti järel, kuna segu sisaldab polüsorbaat 80).

Eellahus sisaldab dotsetakseeli 10 mg/ml ja see tuleb otsekohe pärast valmistamist ära kasutada. Siiski on näidatud, et eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib 8 tundi nii temperatuuril +2°C...+8°C kui ka toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C).

4.2 Infusioonilahuse valmistamine

- 4.2.1** Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui ühte eellahuse viaali. Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust mg-des, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstlasse aseptiliselt vastav eellahuse kogus sobivast arvust eellahuse viaalidest, mis sisaldavad dotsetakseeli 10 mg/ml. Näiteks annuse 140 mg dotsetakseeli jaoks on vaja 14 ml dotsetakseeli eellahust.
- 4.2.2** Süstige vajalik eellahuse kogus mitte-PVC-st 250 ml infusioonikotti või -pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 200 mg dotsetakseeli, kasutage suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.
- 4.2.3** Segage infusioonikotti või pudeli sisu seda käsitsi keerutades.
- 4.2.4** Docetaxel Teva infusioonilahus tuleb ära kasutada 4 tunni jooksul pärast valmistamist ja manustada aseptiliselt 1-tunnise infusioonina toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) ja normaalsete valgustingimuste juures.
- 4.2.5** Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Teva eellahust ja infusioonilahust hinnata enne kasutamist visuaalselt ning sadet sisaldavad lahused tuleb hävitada.

5. HÄVITAMINE

Kõik materjalid, mida on kasutatud lahustamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt kehtivatele standardprotseduuridele. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti dotsetakseel

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Docetaxel Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Teva kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Teva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Docetaxel Teva ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi nimi on Docetaxel Teva. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine. Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Teva rinnanäärmevähi, kopsuvähi teatud vormi (mitte-väikerakk kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Teva't manustada kas üksinda või kombinatsioonis doksorubitsiiniga, trastuzumabiga või kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi raviks, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Docetaxel Teva't manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Teva't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Teva't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse Docetaxel Teva't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Docetaxel Teva't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Teva kasutamist

Docetaxel Teva't ei tohi kasutada

- kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või Docetaxel Teva mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal
- kui teil on raske maksahaigus

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne iga ravikuuri Docetaxel Teva'ga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude arv ja maksafunktsioon on Docetaxel Teva manustamiseks piisavad. Valgete verelibledega seotud häirete korral võivad teil tekkida kaasnev palavik või infektsioonid.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil on kõhuvalu või valulikkus, kõhulahtisus, verejooks pärakust, veri väljaheites või palavik. Need sümptomid võivad olla

seedetrakti tõsise kahjustuse esmased nähud, mis võib lõppeda surmaga. Teie arst peab neid kohe ravima.

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

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

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

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 Teva manustamist palutakse teil ettevalmistava ravimina võtta suukaudseid kortikosteroide, nagu deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast Docetaxel Teva manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (käte, jalalabade ja jalgade turse või kehakaalu tõus), mis võivad ilmneda pärast Docetaxel Teva infusiooni.

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

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

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

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

Enne ravi alustamist Docetaxel Teva'ga teatage oma arstile, haiglaapteekrile või meditsiiniõdele, kui teil on probleeme neerudega või teie vere kusihappesisaldus on kõrge.

Docetaxel Teva sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile, kui teil on sõltuvus alkoholist. Vt ka lõik „Docetaxel Teva sisaldab etanooli (alkoholi)“ allpool.

Muud ravimid ja Docetaxel Teva

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest Docetaxel Teva või teine ravim ei pruugi toimida nii hästi kui oodatud ning teil võib olla suurem tõenäosus kõrvaltoime tekkeks.

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Teva't **EI TOHI** manustada, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui see on teie arsti poolt selgelt näidustatud.

Te ei tohi rasestuda ravi ajal selle ravimiga ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal, sest Docetaxel Teva võib olla kahjulik sündimata lapsele. Kui te rasestute ravi ajal, peate te sellest otsekohe oma arsti informeerima.

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

Kui te olete mees, kes saab ravi Docetaxel Teva'ga, 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 docetakseel võib kahjustada meeste viljastamisvõimet.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Docetaxel Teva sisaldab etanooli (alkoholi)

See ravim sisaldab 723 mg alkoholi (veevaba etanool) ühes viaalis (25,1 massiprotsenti). Alkoholi sisaldus selle ravimi ühes viaalis on väiksem kui 18,3 ml-s õlles või 7,6 ml-s veinis.

Väike alkoholi kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele ja noorukitele.

Toime lastele ei ole märkimisväärne. Võib esineda mõningane toime väikelastele, nt unisus.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet. Pidage nõu oma arsti või apteekri, kui kasutate teisi ravimeid.

Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekri.

Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekri.

Selles ravimis sisalduv alkoholikogus võib mõjutada kesknärvisüsteemi (närvisüsteemi osa, kuhu kuuluvad peaju ja seljaaju).

3. Kuidas Docetaxel Teva't kasutada

Docetaxel Teva't manustab teile tervishoiutöötaja.

Tavaline annus

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

Manustamisviis ja -tee

Docetaxel Teva't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab ligikaudu üks tund, mille ajal te viibite haiglas.

Manustamissagedus

Tavaliselt peaksite te saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja manustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, teie üldseisundist ja teie ravivastusest Docetaxel Teva'le. Eeskätt informeerige palun 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 vajaduse üle. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või haiglaapteekri.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Teie arst arutab need teiega läbi ning selgitab teie ravi võimalikke riske ja sellest saadavat kasu.

Kõige sagedamini Docetaxel Teva eraldi kasutamise seoses teatatud kõrvaltoimed on: punaste vereliblede või valgete vereliblede arvu langus, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

Docetaxel Teva kõrvaltoimed võivad olla raskemad, kui Docetaxel Teva't manustatakse kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

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

- õhetus, nahareaktsioonid, sügelus,
- pigistustunne rinnus; hingamisraskus,
- palavik või külmavärinad,
- seljavalu
- madal vererõhk

Esineda võivad ka palju raskemad reaktsioonid.

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

Haigla personal jälgib ravi ajal hoolikalt teie seisundit. Rääkige neile kohe, kui te täheldate endal mõnda nendest toimetest.

Docetaxel Teva 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) või valgete vereliblede arvu (on olulised infektsioonide vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik: kui see tekib, peate te sellest kohe oma arstile rääkima
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isu kaotus (anoreksia)
- unetus
- tuimus- või torkimistunne või valu liigestes või lihastes
- peavalu
- maitsetundlikkuse muutused
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmadest
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingeldus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik; köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, sh iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamikul juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma); mõnikord (sagedus teadmata) on täheldatud püsivat juuste väljalangemist
- peopesade või jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (see võib esineda ka kätel, näol või kehal)
- värvuse muutus küüntel, mis võivad irduda
- lihasvalud või -valulikkus; seljavalu või luuvalu
- menstruaatsioonitsükli muutus või menstruaatsiooni puudumine
- käte, jalgade, jalalabade turse
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- suuõõne kandidoos
- veetustumine
- pearinglus
- kuulmiskahjustus
- vererõhu langus; ebaregulaarne või kiirenenud südame löögisagedus
- südamepuudulikkus
- söögitorupõletik
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (sellest tuleneb vajadus teha regulaarseid vereanalüüse)
- veresuhkru tõus (suhkurtõbi)
- kaaliumi, kaltsiumi ja/või fosfaadisalduse langus veres.

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

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

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

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

Teadmata esinemissagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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 Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C

Mitte lasta külmuda

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Eellahus tuleb kasutada ära otsekohe pärast infusioonilahuse valmistamist. Eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul, kui seda hoitakse kas temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (kuni 25°C).

Valmis infusioonilahus tuleb toatemperatuuril (kuni 25°C) ära kasutada 4 tunni jooksul.

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 Teva kontsentradi viaal sisaldab:

- Toimeaine on dotsetakseel. Iga Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml kontsentradi viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli. Iga ml kontsentradi sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.
- Abiained on polüsorbaat 80 ja 25,1% (w/w) veevaba etanool (vt lõik 2).

Mida lahusti viaal sisaldab:

Süstevesi.

Kuidas Docetaxel Teva välja näeb ja pakendi sisu:

Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentradi on selge viskoosne, kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Iga karp sisaldab:

- ühte 15 ml läbipaistvast klaasist eemaldatava kaanega viaali, mis sisaldab 2,88 ml kontsentradi ja
- ühte 15 ml läbipaistvast klaasist eemaldatava kaanega viaali, mis sisaldab 5,12 ml lahustit.

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootja

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552

2003 RN Haarlem
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungari

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva Finland Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

DOCETAXEL TEVA 80 mg/2,88 ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI JA LAHUSTI VALMISTAMISE JUHIS

On oluline, et te loeksite enne Docetaxel Teva eellahuse või Docetaxel Teva infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhendi täies mahus läbi.

1. SPETSIFIKATSIOON

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml infusioonilahuse kontsentratsioon on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus, mis sisaldab 27,73 mg/ml dotsetakseeli polüsorbaat 80-s. Docetaxel Teva lahusti on süstevesi.

2. PAKEND

Docetaxel Teva on saadaval üksikannusega viaalides.

Igas karbis on üks Docetaxel Teva viaal (80 mg/2,88 ml) ja üks sellele vastav Docetaxel Teva lahusti viaal karbis.

Docetaxel Teva viaale tuleb hoida temperatuuril kuni 25°C, valguse eest kaitstult.

Docetaxel Teva't ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel.

2.1 Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml viaal:

- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml viaal on läbipaistvast klaasist 15 ml bromobutüülkummist korgi ja eemaldatava kaanega viaal.
- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml viaal sisaldab dotsetakseeli lahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 27,73 mg/ml.
- Iga viaal sisaldab 80 mg/2,88 ml dotsetakseeli lahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 27,73 mg/ml (täitemaht: 94,4 mg/3,40 ml). Selline maht on kindlaks määratud dotsetakseeli väljatootmise käigus, et kompenseerida vedeliku kadu eellahuse valmistamisel (vt lõik 4) vahu tekke ja kleepumise tõttu viaali seintele ning "surnud mahtu". Lisamaht tagab, et dotsetakseeli viaali sisu lahustamisel kogu kaasasoleva lahustiga tekib minimaalne eraldatav eellahuse maht 8 ml, milles sisaldub 10 mg/ml dotsetakseeli, mis vastab sildil olevale kogusele 80 mg/2,88 ml viaali kohta.

2.2 Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml lahusti viaal

- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml lahusti viaal on läbipaistvast klaasist 15 ml bromobutüülkummist korgi ja eemaldatava kaanega viaal.
- Docetaxel Teva lahusti süstevett.

Iga lahusti viaal sisaldab 5,12 ml süstevetts (täitemaht: 6,29 ml). Kogu lahusti koguse lisamine Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml infusioonilahuse kontsentratsiooni viaali sisule tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooni 10 mg/ml.

3. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

Docetaxel Teva on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega tuleb rakendada ettevaatust selle käsitlemisel ja Docetaxel Teva lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentratsioon, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see otsekohe ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui Docetaxel Teva infusioonilahuse kontsentratsioon, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see otsekohe ja hoolikalt veega maha pesta.

4. ETTEVALMISTUSED INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

4.1 Docetaxel Teva eellahuse (dotsetakseeli 10 mg/ml) valmistamine

- 4.1.1 Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb vajalikul kogusel Docetaxel Teva karpidel lasta 5 minutit seista toatemperatuuril (kuni 25°C).
- 4.1.2 Kasutades nõelaga süstalt, tõmmake kogu Docetaxel Teva lahusti aseptiliselt süstlasse, viaali veidi kallutades.
- 4.1.3 Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docetaxel Teva viaali.
- 4.1.4 Eemaldage süstal ja nõel ja segage lahust käsitsi viaali korduvalt ümber pöörates vähemalt 45 sekundi jooksul. Ärge raputage.
- 4.1.5 Laske eellahusega viaalil seista 5 minutit toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) ja seejärel kontrollige, kas lahus on homogeenne ja selge (vahutamine on normaalne ka 5 minuti järel, kuna segu sisaldab polüsorbaati 80).

Eellahus sisaldab dotsetakseeli 10 mg/ml ja see tuleb otsekohe pärast valmistamist ära kasutada. Siiski on näidatud, et eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib 8 tundi nii temperatuuril +2°C...+8°C kui ka toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C).

4.2 Infusioonilahuse valmistamine

- 4.2.1 Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui ühte eellahuse viaali. Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust mg-des, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstlasse aseptiliselt vastav eellahuse kogus sobivast arvust eellahuse viaalidest, mis sisaldavad dotsetakseeli 10 mg/ml. Näiteks annuse 140 mg dotsetakseeli jaoks on vaja 14 ml dotsetakseeli eellahust.
- 4.2.2 Süstige vajalik eellahuse kogus mitte-PVC-st 250 ml infusioonikotti või -pudelis, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 200 mg dotsetakseeli, kasutage suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.
- 4.2.3 Segage infusioonikotti või pudeli sisu seda käsitsi keerutades.
- 4.2.4 Docetaxel Teva infusioonilahus tuleb ära kasutada 4 tunni jooksul pärast valmistamist ja manustada aseptiliselt 1-tunnise infusioonina toatemperatuuril (temperatuuril kuni 25°C) ja normaalsete valgustingimuste juures.
- 4.2.5 Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Teva eellahust ja infusioonilahust hinnata enne kasutamist visuaalselt ning sadet sisaldavad lahused tuleb hävitada.

5. HÄVITAMINE

Kõik materjalid, mida on kasutatud lahustamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt kehtivatele standardprotseduuridele. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Ravimil on müügiluba lõppenud