

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Teva Pharma 20 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Docetaxel Teva Pharma kontsentraadi üheannuseline viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba). Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga kontsentraadi viaal sisaldab 25,1% (w/w) 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 Pharma 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.

Mitte-väikerakk kopsuvähk

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Soovitav annus

Rinnaäärme- ja mitte-väikerakk kopsuvähi 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). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu.

Eesnäärmevähi 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).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoterapias puhul 100 mg/m².

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Varem keemiaravi mittesaanud mitte-väikerakk 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

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

Annuste kohandamine ravi käigus

Üldised juhised

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

Patsientidel, kellel on dotsetakseelravi käigus esinenud kas febriilne neutropeeniat neutrofiilide arvuga < 500 rakku/mm³ rohkem kui ühe nädala jooksul, raske või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleb dotsetakseeli annust vähendada annuselt 100 mg/m² annuseni 75 mg/m², ja/või annuselt 75 mg/m² annuseni 60 mg/m². Kui patsiendil jätkuvad eespool mainitud reaktsioonid annusega 60 mg/m², tuleb ravi katkestada.

Kombinatsioonis tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m² dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madal seis eelmises tsüklis oli < 25000 rakku/mm³ või patsientidel, kellel esines febriilset neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada annuseni 65 mg/m². Tsisplatiini annuse muutmise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

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 $> \text{ULN}$ 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.

Lapsed

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

Docetaxel Teva Pharma kasutamine lastel rinnanäärmevähi, mitte-väikerakk kopsuvähi ja eesnäärmevähi näidustusel ei ole asjakohane.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes puuduvad erijuhised kasutamiseks eakatel.

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 madalseis esines keskmiselt 7 päeva, 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 järgnevat ravikuuri 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).

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.

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, mis põhjustas dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamise (vt lõik 4.2).

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 monoteraapiat 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 neutropeenია, infektsioonid, trombotsütopeenია, 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.

Silma kahjustused

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

Muud

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Tüsistunud neutropeenia

Patsientidel, kellel tekib tüsistunud neutropeenia (kauakestev neutropeenia, febrilne 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).

Leukeemia

Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi (TAC) saanud patsientidel on hilinevad müelodüsplasia või müeloidse leukeemia riski tõttu vajalik hematoloogiline järelkontroll.

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

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

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 kuuente 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 alla 65-aastaste patsientidega.

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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Dotsetakseeli, doksorubiini ja tsüklofosfamiidi farmakokineetikat ei mõjutanud nende koosmanustamine. Piiratud andmed ühest kontrollimata uuringust viitasid dotsetakseeli ja karboplatiini koostoimele. Dotsetakseeliga kombineerides oli karboplatiini kliirens ligikaudu 50% kõrgem varem karboplatiini monoteeraapia korral esinenust.

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.

Teatatud on dotsetakseeli toksilisuse suurenemise kliinilistest juhtudest, kui seda kombineeriti ritonaviiriga. Selle koostoime tekkemehhanism seisneb dotsetakseeli ainevahetuses osaleva peamise isoensüümi CYP3A4 pärssimises ritonaviiri poolt. Üldistades 7 patsienti hõlmanud ketokonasooli farmakokineetilise uuringu andmeid, tuleb kaaluda dotsetakseeli annuse vähendamist 50%, kui patsientidele on vajalik samaaegselt manustada tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid nagu seentevastased asoolipreparaadid, ritonaviir ja mõned makroliidid (klaritromütsiin, telitromütsiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toitmine dotsetakseelravi ajaks katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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 (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed).
- 1276 patsiendil (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 532 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).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste, 3...4. raskusaste = 3./4. aste, 4. raskusaste = 4. aste) ja COSTART ja MedDRA 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 monoterapiat kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on neutropeenia (mis oli pöörduv ja mittekumulatiivne, keskmiselt oli madalaima väärtuseni 7 päeva ja raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³) kestus oli keskmiselt 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhulahtisus ja astenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib suurene da 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).

Dotsetakseeliga on sageli täheldatud järgnevaid 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 onühhoolüüs.

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%); 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%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske 1,4%)	Artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus (raske: 6,5%) Asteenia (raske 11,2%); Valu	Süstekoha reaktsioon; Mittetardialne 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 pöörduvuse 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

Keskmine kumulatiivne annus ravi lõpetamisel oli üle 1000 mg/m² ja keskmine aeg vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (keskmine kumulatiivne annus: 818,9 mg/m²) hilines mõõduka ja raske vedelikupeetuse algus, võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (keskmine kumulatiivne annus: 489,7 mg/m²); siiski teatati sellest mõnedel patsientidel esimeste ravikuuride ajal.

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoterapia 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%)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (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%); Febriilne neutropeenia; Trombotsütopeenia (4. aste: 0,8%)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,2%)	
Ainevahetus- ja		Anoreksia	

toitumishäired			
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)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (raske 8,1%); Vedelikupeetus (raske 1,2%); Valu	Süstekoha reaktsioon	
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 rinnanäärmevähi 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%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (tugev: 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 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	Neutropeenია (3./4. aste: 32%); Febriilne neutropeenია (sh palavikuga ja antibiootikumide kasutamisega seotud neutropeenია) 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	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia; Artralgia; Valu jäsemetes; Luuvalu; Seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; Perifeerne turse; Püreeksia; Väsimus; Limaskestas 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	Neutropeenid (3./4. aste: 63%); Aneemia (3./4. aste: 10%)	Trombotsütopeenid (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%)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (3./4. aste: 2%); Artralgia (3./4. aste: 1%)	Valu jäsemetes (3./4. aste: <1%); Seljavalu (3./4. aste: 1%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenid (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 rinnanäärmevähi 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 vatsakse funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3./4. aste: 0%); Düspnoe (3./4. aste: 0,6%); Köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 2,4%); 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%)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia (3./4. aste: 0,3%); Müalgia (3./4. aste: 0,3%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus (3./4. aste: 3,9%); Vedelikupeetus (raske 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubiini 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: 4,3%); 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	Kuumahood (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%); 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 (3./4. aste: 0,1%); Naha kahjustused (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustused (3./4. aste: 0,4%)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	Müalgia (3./4. aste: 0,7%); Artralgia (3./4. aste: 0,2%)		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa (3./4. aste: NA)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (3./4. aste: 10,0%); 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

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

Südame häired

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil ja FAC rühma 645 patsiendil oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini. Järelkontrolliperioodi lõpus täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (4,2%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,4%).

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

TAX316 uuringu TAC rühma 119 patsiendist, kellel oli perifeerne turse, täheldati selle jätkumist 19 patsiendil ja FAC rühma 23 patsiendist 4 patsiendil.
GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st, kellel see oli pärast keemiaravi lõppu.

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

TAX316 uuringu 10-aastase järelkontrolli lõpuks teatati ägedast leukeemiast TAC rühmas 4 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st. Müelodüsplastilisest sündroomist teatati TAC rühmas 2 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st.
Järelkontrolli ajal, mediaankestusega 77 kuud tekkis äge leukeemia 1 patsiendil 532-st (0,2%), kellele manustati dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi GEICAM 9805 uuringus. Fluorouratsiili,

doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga ravitud patsientide hulgas ei teatatud ühestki juhust. Kummagi ravirühma patsientidel ei diagnoositud ühtki müelodüsplastilise sündroomi juhtu.

Neutropeenilised tüsistused

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/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%); Febrilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)	Pearinglus (3./4. aste: 2,3%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)
Silma kahjustused		Suurenenud 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/eluohulik: 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).

Ravimil on müügiluba lõppenud

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 (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%)	
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%); Püreeksia		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
	(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 kasvaja (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 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	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,4%)	

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 4,0%); Püreeksia (3./4. aste: 3,6%); Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%); Turse (3./4. aste: 1,2%)		
Uuringud	Kehakaalu vähenemine		Kehakaalu suurenemine

Turustamisjärgne kogemus

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

On teatatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi juhtudest seoses dotsetakseeli kasutamisega kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumide ja/või kiiritusraviga.

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 anafülaktilise šoki juhust, mis mõnikord osutus fataalseks.

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 pisaravoolust 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.

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

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva teatatud dehüdratsioonist, seedetrakti perforatsioonist, isheemilisest koliidist, koliidist ja neutropeenilisest enterokoliidist. 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

Väga harvadel juhtudel on dotsetakseeli manustamisel teatatud naha erütematoosest luupusest ja bulloosetest löövetest nagu multiformne erütem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs. Mõnedel juhtudel võisid nimetatud toimete teket soodustada muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

Neerude ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise 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: L01CD02

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese 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

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

Patsientidel, kellel ebaõnnestus ravi alküüliiva 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 kardialse 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 paljukeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnaäärmevähki raviv 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 keskmist aega haiguse progressioonini (24,6 nädalat vs. 15,6 nädalat, p<0,01) ja keskmist elulemust (15,3 kuud vs. 12,7 kuud, p=0,03).

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

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%, keskmine ravivastuse kestus 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, randomiseeriti 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, keskmise aja haiguse progressioonini ja ravivastuse määrad on esitatud alljärgnevas tabelis:

	TCis n=408	VCis N=404	Statistiline analüüs
Üldine elulemus (esmane tulemusnäitaja):			
Keskmine elulemus (kuud)	11,3	10,1	Riski suhe: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1 aasta elulemus (%)	46	41	Ravi erinevus: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2 aasta elulemus (%)	21	14	Ravi erinevus: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Keskmine aeg 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

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kokku 1006 patsienti, kelle KPS $\geq$ 60, randomiseeriti 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

Keskmine elulemus (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.

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 aineksest. 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.

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 monoterapia järel täheldatule. Tsisplatiini farmakokineetiline profiil, kui ravimit manustatakse vahetult pärast dotsetakseeli infusiooni, on sarnane tsisplatiini monoterapia 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

Kontsentraat

Polüsorbaat 80

Etanool, veevaba

Lahusti

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 Pharma 20 mg 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 viaali kohta.

Docetaxel Teva Pharma 20 mg 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 Pharma 20 mg infusioonilahuse kontsentradi viaali sisule tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooni 10 mg/ml.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

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

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

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

Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docetaxel Teva Pharma 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, 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 infusioonikoti või pudeli sisu seda käsitsi keerutades.

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/662/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

21.01.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Docetaxel Teva Pharma kontsentraadi üheannuseline viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli (veevaba). Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga kontsentraadi viaal sisaldab 25,1% (w/w) 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 Pharma 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.

Mitte-väikerakk kopsuvähk

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Soovitav annus

Rinnaäärme- ja mitte-väikerakk kopsuvähi 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). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu.

Eesnäärmevähi 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).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoterapias puhul 100 mg/m².

Mitte-väikerakk kopsuvähk

Varem keemiaravi mittesaanud mitte-väikerakk 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

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

Annuste kohandamine ravi käigus

Üldised juhised

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

Patsientidel, kellel on dotsetakseelravi käigus esinenud kas febriilne neutropeeniat neutrofiilide arvuga < 500 rakku/mm³ rohkem kui ühe nädala jooksul, raske või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleb dotsetakseeli annust vähendada annuselt 100 mg/m² annuseni 75 mg/m², ja/või annuselt 75 mg/m² annuseni 60 mg/m². Kui patsiendil jätkuvad eespool mainitud reaktsioonid annusega 60 mg/m², tuleb ravi katkestada.

Kombinatsioonis tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m² dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madal seis eelmises tsüklis oli < 25000 rakku/mm³ või patsientidel, kellel esines febriilset neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada annuseni 65 mg/m². Tsisplatiini annuse muutmise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

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 $> \text{ULN}$ 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.

Lapsed

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

Docetaxel Teva Pharma kasutamine lastel rinnanäärmevähi, mitte-väikerakk kopsuvähi ja eesnäärmevähi näidustusel ei ole asjakohane.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile tuginedes puuduvad erijuhised kasutamiseks eakatel.

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 madalseis esines keskmiselt 7 päeva, 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 järgnevat ravikuuri 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).

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.

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, mis põhjustas dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamise (vt lõik 4.2).

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.

Silma kahjustused

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

Muud

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Tüsistunud neutropeenia

Patsientidel, kellel tekib tüsistunud neutropeenia (kauakestev neutropeenia, febrilne 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 rinnanäärmevähi patsientidel, keda raviti TAC raviskeemiga, oli südame paispuudulikkuse tekkerisk esimesel ravijärgsel aastal kõrgem (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Leukeemia

Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi (TAC) saanud patsientidel on hilinevad müelodüsplasia või müeloidse leukeemia riski tõttu vajalik hematoloogiline järelkontroll.

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

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

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 alla 65-aastaste patsientidega.

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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Dotsetakseeli, doksorubiini ja tsüklofosfamiidi farmakokineetikat ei mõjutanud nende koosmanustamine. Piiratud andmed ühest kontrollimata uuringust viitasid dotsetakseeli ja karboplatiini koostoimele. Dotsetakseeliga kombineerides oli karboplatiini kliirens ligikaudu 50% kõrgem varem karboplatiini monoteraapia korral esinenust.

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.

Teatatud on dotsetakseeli toksilisuse suurenemise kliinilistest juhtudest, kui seda kombineeriti ritonaviiriga. Selle koostoime tekkemehhanism seisneb dotsetakseeli ainevahetuses osaleva peamise isoensüümi CYP3A4 pärssimises ritonaviiri poolt. Üldistades 7 patsienti hõlmanud ketokonasooli farmakokineetilise uuringu andmeid, tuleb kaaluda dotsetakseeli annuse vähendamist 50%, kui patsientidele on vajalik samaaegselt manustada tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid nagu seentevastased asoolipreparaadid, ritonaviir ja mõned makroliidid (klaritromütsiin, telitromütsiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toitmise dotsetakseelravi ajaks katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

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 (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed).
- 1276 patsiendil (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 532 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).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste, 3...4. raskusaste = 3./4. aste, 4. raskusaste = 4. aste) ja COSTART ja MedDRA 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 monoterapiat kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on neutropeeniat (mis oli pöörduv ja mittekumulatiivne, keskmiselt oli madalaima väärtuseni 7 päeva ja raske neutropeeniat (< 500 rakku/mm³) kestus oli keskmiselt 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhulahtisus ja astenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib suurenedas 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).

Dotsetakseeliga on sageli täheldatud järgnevaid 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 onühhoolüüs.

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%); 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%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske 1,4%)	Artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus (raske: 6,5%) Asteenia (raske 11,2%); Valu	Süstekoha reaktsioon; 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 monoterapia korral

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Närvisüsteemi häired

Kõrvaltoimete pöörduvuse andmed on olemas 35,3% patsientide kohta, kellel tekkis neurotoksilisus pärast 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

Keskmine kumulatiivne annus ravi lõpetamisel oli üle 1000 mg/m² ja keskmine aeg vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (keskmine kumulatiivne annus: 818,9 mg/m²) hilines mõõduka ja raske vedelikupeetuse algus, võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (keskmine kumulatiivne annus: 489,7 mg/m²); siiski teatati sellest mõnedel patsientidel esimeste ravikuuride ajal.

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoterapia 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%)
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenias (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)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (raske 8,1%); Vedelikupeetus (raske 1,2%); Valu	Süstekoha reaktsioon	
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 rinnanäärmevähi 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%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (tugev: 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 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	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia; Artralgia; Valu jäsemetes; Luuvalu; Seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; Perifeerne turse; Püreeksia; Väsimus; Limaskestas 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 antratsükliini 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 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	Neutropeenid (3./4. aste: 63%); Aneemia (3./4. aste: 10%)	Trombotsütopeenid (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	Farüngolaringeaalne 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%)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (3./4. aste: 2%); Artralgia (3./4. aste: 1%)	Valu jäsemetes (3./4. aste: <1%); Seljavalu (3./4. aste: 1%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenid (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 rinnanäärmevähi 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 vatsakse funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3./4. aste: 0%); Düspnoe (3./4. aste: 0,6%); Köha (3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 2,4%); 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%)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia (3./4. aste: 0,3%); Müalgia (3./4. aste: 0,3%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus (3./4. aste: 3,9%); Vedelikupeetus (raske 0,6%)	

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: 4,3%); 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	Kuumahood (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%); 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 (3./4. aste: 0,1%); Naha kahjustused (3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustused (3./4. aste: 0,4%)		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Lihaskoe 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%); 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

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

Südame häired

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil ja FAC rühma 645 patsiendil oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini. Järelkontrolliperioodi lõpus täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (4,2%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,4%).

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st, kellel see oli pärast keemiaravi lõppu.

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

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

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

Neutropeenilised tüsistused

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral 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%); Neutroopenia (3./4. aste: 83,2%); Trombotsütoopenia (3./4. aste: 8,8%); Febriilne neutroopenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)	Pearinglus (3./4. aste: 2,3%); Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)
Silma kahjustused		Suurenenud 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).

Ravimil on müügiluba lõppenud

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	Neutroopenia (3./4. aste: 76,3%); Aneemia (3./4. aste: 9,2%); Trombotsütoopenia (3./4. aste: 5,2%)	Febriilne neutroopenia	
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	Ühildus (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%)	
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%); Pürekia (3./4. aste: 0,6%);		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
	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 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	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,4%)	
Üldised häired ja	Letargia (3./4. aste: 4,0%);		

manustamiskoha reaktsioonid	Pürektsia (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)

On teatatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi juhtudest seoses dotsetakseeli kasutamisega kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumide ja/või kiiritusraviga.

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 anafülaktilise šoki juhust, mis mõnikord osutus fataalseks.

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 pisaravoolust 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.

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

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva teatatud dehüdratsioonist, seedetrakti perforatsioonist, isheemilisest koliidist, koliidist ja neutropeenilisest enterokoliidist. 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

Väga harvadel juhtudel on dotsetakseeli manustamisel teatatud naha erütematoosest luupusest ja bulloosetest löövetest nagu multiformne erütem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs. Mõnedel juhtudel võisid nimetatud toimete teket soodustada muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

Neerude ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise 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: L01CD02

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja toimed

Rinnanäärmevähk

Soovitatud annuses dotsetakseeliga raviskeemiga 100 mg/m² iga 3 nädala järel on teostatud kaks randomiseeritud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antratsükliinraviga 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 paljukeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnaäärmevähki raviv 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 keskmist aega haiguse progressioonini (24,6 nädalat vs. 15,6 nädalat, p<0,01) ja keskmist elulemust (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%).

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%, keskmine ravivastuse kestus 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, randomiseeriti 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, keskmise aja haiguse progressioonini ja ravivastuse määrad on esitatud alljärgnevas tabelis:

	TCis n=408	VCis N=404	Statistiline analüüs
Üldine elulemus (esmane tulemusnäitaja):			
Keskmine elulemus (kuud)	11,3	10,1	Riski suhe: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1 aasta elulemus (%)	46	41	Ravi erinevus: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2 aasta elulemus (%)	21	14	Ravi erinevus: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Keskmine aeg 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

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kokku 1006 patsienti, kelle KPS $\geq$ 60, randomiseeriti 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

Keskmine elulemus (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.

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 aineksest. 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

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 monoterapia järel täheldatule. Tsisplatiini farmakokineetiline profiil, kui ravimit manustatakse vahetult pärast dotsetakseeli infusiooni, on sarnane tsisplatiini monoterapia 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

Kontsentraat

Polüsorbaat 80

Etanool, veevaba

Lahusti

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 Pharma 80 mg 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 "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 viaali kohta.

Docetaxel Teva Pharma 80 mg 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 Pharma 80 mg infusioonilahuse kontsentradi viaali sisule tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooni 10 mg/ml.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

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

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

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

Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docetaxel Teva Pharma 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, 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 infusioonikoti või pudeli sisu seda käsitsi keerutades.

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/662/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

21.01.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

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 vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Poola

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tšehhi Vabariik

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 TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 20 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Teva Pharma 20 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Docetaxel Teva Pharma kontsentraadi üheannuseline viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli (veevaba).
Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Dotsetakseeli kontsentraadi viaal:
polüisorbaat 80, veevaba etanool.

Lahusti viaal:
süstevesi.

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

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

Kõlblik kuni:

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 RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordsed viaalid.

Kasutamata viaali sisu hävitada vastavalt kehtivatele nõuetele

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/662/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT – KONTSENTRAAT 20 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg infusioonilahuse kontsentraat
dotsetakseel

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
dotsetakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Docetaxel Teva Pharma kontsentraadi üheannuseline viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli (veevaba).
Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

3. ABIAINED

Dotsetakseeli kontsentraadi viaal:
polüisorbaat 80, veevaba etanool.

Lahusti viaal:
süstevesi.

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

Iga karp sisaldab:

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

Kõlblik kuni:

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 RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Ühekordsed viaalid.
Kasutamata viaali sisu hävitada vastavalt kehtivatele nõuetele

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/662/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT – KONTSENTRAAT 80 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg infusioonilahuse kontsentraat
dotsetakseel

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

süstevesi
5,12 ml (Täituvus: 6,29 ml)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Docetaxel Teva Pharma 20 mg 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 Pharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Teva Pharma kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Teva Pharma't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Teva Pharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Docetaxel Teva Pharma ja milleks seda kasutatakse

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

Teie arst määras teile Docetaxel Teva Pharma kaugelearenenud rinnaäärmevähi, kopsuvähi teatud vormi (mitte-väikerakk kopsuvähk) ja eesnäärmevähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnaäärmevähi raviks võib Docetaxel Teva Pharma't manustada üksinda.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Teva Pharma't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Teva Pharma't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.

2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Teva Pharma kasutamist

Ärge kasutage Docetaxel Teva Pharma't

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde.

Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

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

Üks päev enne Docetaxel Teva Pharma manustamist palutakse teil ettevalmistava ravimina võtta suukaudseid kortikosteroide, nagu deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast Docetaxel Teva Pharma manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti

allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (käte, jalalabade ja jalgade turse või kehakaalu tõus), mis võivad ilmneda pärast Docetaxel Teva Pharma infusiooni.

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

Muud ravimid ja Docetaxel Teva Pharma

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 Pharma või teine ravim ei pruugi toimida nii hästi kui oodatud ning teil võib olla suurem tõenäosus kõrvaltoime tekkeks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

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

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

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid mõju kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole teostatud.

3. Kuidas Docetaxel Teva Pharma't kasutada

Docetaxel Teva Pharma'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 Pharma'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 Pharma'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 haiglaapteekriga.

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

Docetaxel Teva Pharma kõrvaltoimed võivad olla raskemad, kui Docetaxel Teva Pharma'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.

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

Docetaxel Teva Pharma 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 (anemia) või valgete vereliblede arvu (on olulised infektsioonide vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik: kui see tekib, peate te sellest otsekohe 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
- lühiajaline juuste väljalangemine (enamikul juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma)
- 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
- menstruatsioonitsükli muutus või menstruatsiooni puudumine
- käte, jalgade, jalalabade turse
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- suuõõne kandidoos
- veetustumine

- pearinglus
- kuulmiskahjustus
- vererõhu langus; ebaregulaarne või kiirenenud südame löögisagedus
- südamepuudulikkus
- söögitorupõletik
- suukuiivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (sellest tuleneb vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

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

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

Teadmata esinemissagedus:

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Docetaxel Teva Pharma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel.

Hoida temperatuuril kuni 25°C

Mitte lasta külmuda

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Eellahus tuleb kasutada ära otsekohe pärast infusioonilahuse valmistamist. Siiski on näidatud, et eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib 8 tundi, 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 Pharma kontsentraadi viaal sisaldab:

- Toimeaine on dotsetakseel. Iga kontsentraadi viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli. Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

- Abiained on polüsorbaat 80 ja 25,1% (w/w) veevaba etanool.

Mida lahusti viaal sisaldab:

Süstevesi.

Kuidas Docetaxel Teva Pharma välja näeb ja pakendi sisu:

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

Iga karp sisaldab:

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

Müügiloa hoidja

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

Tootja

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

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Poola

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tšehhi Vabariik

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

Luxembourg

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

България

Тева Фармасютикулс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

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

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Malta

Drugsales Ltd

Tel: +420 251 007 111

Tel: +356 21 419 070/1/2

Danmark

Teva Denmark ApS
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

România

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

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 327 20 000

Slovenija

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: 358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI JA LAHUSTI VALMISTAMISE JUHIS

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

1. SPETSIFIKATSIOON

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

2. PAKEND

Docetaxel Teva Pharma on saadaval üksikannusega viaalides.

Igas karbis on üks Docetaxel Teva Pharma viaal (20 mg) ja üks sellele vastav Docetaxel Teva Pharma lahusti viaal karbis.

Docetaxel Teva Pharma viaale tuleb hoida temperatuuril kuni 25°C, valguse eest kaitstult. Docetaxel Teva Pharma't ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel.

2.1 Docetaxel 20 mg viaal:

- Docetaxel 20 mg viaal on läbipaistvast klaasist 6 ml bromobutüülkummist korgi ja eemaldatava kaanega viaal.
- Docetaxel 20 mg 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 täitemaht on kindlaks määratud dotsetakseeli väljatöötamise 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 viaali kohta.

2.2 Lahusti Docetaxel 20 mg viaali jaoks:

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

3. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

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

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

4. ETTEVALMISTUSED INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

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

- 4.1.1** Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb vajalikul kogusel Docetaxel Teva Pharma karpidel lasta 5 minutit seista toatemperatuuril (kuni 25°C).
- 4.1.2** Kasutades nõelaga süstalt, tõmmake kogu Docetaxel Teva Pharma lahusti aseptiliselt süstlasse, viaali veidi kallutades.
- 4.1.3** Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docetaxel Teva Pharma 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, 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 infusioonikoti või pudeli sisu seda käsitsi keerutades.
- 4.2.4** Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 80 mg 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 Pharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Teva Pharma kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Teva Pharma't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Teva Pharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Docetaxel Teva Pharma ja milleks seda kasutatakse

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

Teie arst määras teile Docetaxel Teva Pharma kaugelearenenud rinnanäärmevähi, kopsuvähi teatud vormi (mitte-väikerakk kopsuvähk) ja eesnäärmevähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Teva Pharma't manustada üksinda.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Teva Pharma't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Teva Pharma't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.

2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Teva Pharma kasutamist

Ärge kasutage Docetaxel Teva Pharma't

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde.

Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

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

Üks päev enne Docetaxel Teva Pharma manustamist palutakse teil ettevalmistava ravimina võtta suukaudseid kortikosteroide, nagu deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast Docetaxel Teva Pharma manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti

allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (käte, jalalabade ja jalgade turse või kehakaalu tõus), mis võivad ilmneda pärast Docetaxel Teva Pharma infusiooni.

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

Muud ravimid ja Docetaxel Teva Pharma

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 Pharma või teine ravim ei pruugi toimida nii hästi kui oodatud ning teil võib olla suurem tõenäosus kõrvaltoime tekkeks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Teva Pharma'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 Pharma võib olla kahjulik sündimata lapsele. Kui te rasestute ravi ajal, peate te sellest otsekohe oma arsti informeerima.

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid mõju kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole teostatud.

3. Kuidas Docetaxel Teva Pharma't kasutada

Docetaxel Teva Pharma'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 Pharma'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 Pharma'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 haiglaapteekriga.

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

Docetaxel Teva Pharma kõrvaltoimed võivad olla raskemad, kui Docetaxel Teva Pharma'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.

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

Docetaxel Teva Pharma 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 (anemia) või valgete vereliblede arvu (on olulised infektsioonide vastu võitlemisel) ja verehüübimise arvu langus
- palavik: kui see tekib, peate te sellest otsekohe 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
- lühiajaline juuste väljalangemine (enamikul juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma)
- 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
- menstruatsioonitsükli muutus või menstruatsiooni puudumine
- käte, jalgade, jalalabade turse
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- suuõõne kandidoos
- veetustumine

- pearinglus
- kuulmiskahjustus
- vererõhu langus; ebaregulaarne või kiirenenud südame löögisagedus
- südamepuudulikkus
- söögitorupõletik
- suukuiivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (sellest tuleneb vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

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

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

Teadmata esinemissagedus:

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Docetaxel Teva Pharma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel.

Hoida temperatuuril kuni 25°C

Mitte lasta külmuda

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Eellahus tuleb kasutada ära otsekohe pärast infusioonilahuse valmistamist. Siiski on näidatud, et eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib 8 tundi, 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 Pharma kontsentraadi viaal sisaldab:

- Toimeaine on dotsetakseel. Iga kontsentraadi viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli. Iga ml kontsentraati sisaldab 27,73 mg dotsetakseeli.

- Abiained on polüsorbaat 80 ja 25,1% (w/w) veevaba etanool.

Mida lahusti viaal sisaldab:

Süstevesi.

Kuidas Docetaxel Teva Pharma välja näeb ja pakendi sisu:

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

Iga karp sisaldab:

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

Müügiloa hoidja

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

Tootja

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

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Poola

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tšehhi Vabariik

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

Luxembourg

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

България

Тева Фармасютиклс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark ApS
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +4642 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Tel: +370 5 266 02 03

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI JA LAHUSTI VALMISTAMISE JUHIS

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

1. SPETSIFIKATSIOON

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

2. PAKEND

Docetaxel Teva Pharma on saadaval üksikannusega viaalides.

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

Docetaxel Teva Pharma viaale tuleb hoida temperatuuril kuni 25°C, valguse eest kaitstult. Docetaxel Teva Pharma't ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel.

2.1 Docetaxel 80 mg viaal:

- Docetaxel 80 mg viaal on läbipaistvast klaasist 15 ml bromobutüülkummist korgi ja eemaldatava kaanega viaal.
- Docetaxel 80 mg 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 täitemaht on kindlaks määratud dotsetakseeli väljatöötamise 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 viaali kohta.

2.2 Lahusti Docetaxel 80 mg viaali jaoks:

- Docetaxel 80 mg lahusti viaal on läbipaistvast klaasist 15 ml bromobutüülkummist korgi ja eemaldatava kaanega viaal.
- Docetaxel lahusti on süstevesi.

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

3. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

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

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

4. ETTEVALMISTUSED INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

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

- 4.1.1** Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb vajalikul kogusel Docetaxel Teva Pharma karpidel lasta 5 minutit seista toatemperatuuril (kuni 25°C).
- 4.1.2** Kasutades nõelaga süstalt, tõmmake kogu Docetaxel Teva Pharma lahusti aseptiliselt süstlasse, viaali veidi kallutades.
- 4.1.3** Süstige kogu süstla sisu vastavasse Docetaxel Teva Pharma 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, 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 infusioonikoti või pudeli sisu seda käsitsi keerutades.
- 4.2.4** Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma 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