

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

Üks vial 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks kontsentraadi vial sisaldab 0,5 ml veevaba etanooli (395 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Rinnanäärmevähk

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

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

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

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

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

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

Docetaxel Zentiva kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga, koos prednisooni või prednisolooniga või ilma, on näidustatud metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsientide raviks.

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

#### Annustamine

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

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

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

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

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

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

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

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

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

#### Eesnäärmevähk

##### *Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk*

Soovitatav dotsetakseeli annus on  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednisooni või prednisolooni manustatakse pidevalt 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

##### *Metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk*

Soovitatav dotsetakseeli annus on  $75 \text{ mg/m}^2$  iga 3 nädala järel, kokku 6 tsüklit. Prednisooni või prednisolooni võib manustada pidevalt 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

#### Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1...3-tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5-fluorouratsiil  $750 \text{ mg/m}^2$  päevas, manustatuna 5 päeva 24-tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korratakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G-CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt Annuse korrigeerimine ravi käigus).

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

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

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

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

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

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

##### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

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

##### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

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

##### Kombinatsioon kapetsitabiiniga

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

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

##### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

| Toksilisus             | Annuse kohandamine                                                                                            |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. raskusastme diarröa | Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra.<br>Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra. |

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

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

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

#### Patsientide erirühmad

##### Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetilistele andmetele tuginedes soovatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m<sup>2</sup> saavatele patsientidele, kellel on suurenenud nii transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) enam kui 1,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (ULN) kui ka alkaalne fosfataas enam kui 2,5-kordne ULN, dotsetakseeli annust 75 mg/m<sup>2</sup> (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele seerumi bilirubiinisaldusega > ULN ja/või ALAT ja ASAT > 3,5 korra suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN, mistõttu ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

##### Lapsed ja noorukid

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

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

##### Eakad

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

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

##### Manustamisviis

Ravimiparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

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

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

##### Hematoloogia

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

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

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

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

##### Seedetrakti reaktsioonid

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

##### Ülitundlikkusreaktsioonid

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

## Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset nahaerüteemi jäsemitel (peopesad ja jalatallad) ja turset järgneva deskvamatsiooniga. On teatatud tõsistest sümptomitest nagu lööve koos järgneva deskvamatsiooniga, mistõttu tuli ravi dotsetakseeliga katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

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

## Vedelikupeetus

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

## Respiratoorsed häired

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

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

## Maksakahjustusega patsiendid

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

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

## Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

## Närvisüsteem

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

## Kardiaalne toksilisus

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

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

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

Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame seisundit.

## Silma kahjustused

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

## Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

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

## Muud

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

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

## Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

### Komplitseerunud neutropeenia

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

### Gastrointestinaalsed reaktsioonid

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

### Südame paispuudulikkus

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

#### Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

#### Eakad

##### *Hoiatused rinnanäärmevähi adjuvantravi korral*

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

##### *Hoiatused kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral*

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

##### *Hoiatused hormoontundliku eesnäärmevähi korral*

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

##### *Hoiatused mao adenokartsinoomi korral*

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

#### Abiained

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

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

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

Arvestada võimalike toimetega kesknärvisüsteemile.

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

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

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

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

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

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

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

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

##### Rasedus

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

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

##### Imetamine

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

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

## Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

- 1312 ja 121 patsiendi monoteeraapial dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m<sup>2</sup> ja 75 mg/m<sup>2</sup>,
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga,
- 406 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga,
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastuzumabiga,
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga,
- 332 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (TAX327); esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähud),
- 1276 patsiendi (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805) kombinatsioonravil dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on andmed kliiniliselt oluliste raviga seotud kõrvalnähtude kohta),
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendi (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti uuringu II faasi osas) kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed),
- 174 ja 251 pea ja kaela piirkonna vähiga patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed),
- 545 patsiendi ravil dotsetakseeliga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsioonraviga (STAMPEDE uuring).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste (G3), 3...4. raskusaste = 3/4. aste (G3/4), 4. raskusaste = 4. aste (G4)) COSTART ja MedRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

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

Dotsetakseelil on sageli täheldatud järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid.

#### Immuunsüsteemi häired

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

#### Närvisüsteemi häired

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

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

#### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoterapia korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>

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

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Docetaxel Zentiva 100 mg/ m<sup>2</sup> monoterapias korral

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

*Närvisüsteemi häired*

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

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

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

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapias korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubitsiiniga

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

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja tsisplatiiniga

| MedDRA<br>organsüsteemi klass                 | Väga sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                               | Sagedased<br>kõrvaltoimed                                                         | Aeg-ajalt esinenud<br>kõrvaltoimed                                                                   |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid              | Infektsioon (3./4. aste: 5,7%)                                                                                               |                                                                                   |                                                                                                      |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Neutropeenia (4. aste: 51,5%);<br>Aneemia (3./4. aste: 6,9%);<br>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%);<br>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%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 7,6%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,4%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 2%) | Kõhukinnisus                                                                      |                                                                                                      |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia;<br>Küünte kahjustus (tõsine: 0,7%);<br>Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,2%)                                         |                                                                                   |                                                                                                      |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused      | Müalgia (tõsine: 0,5%)                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                                      |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia (tõsine: 9,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine: 0,7%);<br>Palavik (3./4. aste: 1,2%)                                     | Süstekoha reaktsioon;<br>Valu                                                     |                                                                                                      |
| Uuringud                                      |                                                                                                                              | 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (2,1%);<br>3./4. astme ALAT tõus (1,3%) | 3./4. astme ASAT tõus (< 1%);<br>3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (0,3%) |

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Docetaxel Zentiva'ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

*Südame häired*

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

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

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

| MedDRA organsüsteemi klass                       | Väga sagedased kõrvaltoimed                                                                                                              | Sagedased kõrvaltoimed                                                                  |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)                                                                                                           |                                                                                         |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Neutropeenia (3./4. aste: 32%);<br>Aneemia (3./4. aste: 4,9%)                                                                            | Trombotsütopeenia (3./4. aste: 0,6%);<br>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%);<br>Düsgeusia (3./4. aste: 0%)                                                       | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%)                                        |
| Silma kahjustused                                |                                                                                                                                          | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0,6%)                                              |
| Südame häired                                    |                                                                                                                                          | Vasaku vatsakese funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)                                  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                                                                                                                                          | Ninaverejooks (3./4. aste: 0%);<br>Düspnoe (3./4. aste: 0,6%);<br>Köha (3./4. aste: 0%) |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 2,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 1,2%);<br>Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 1,2%) |                                                                                         |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia;<br>Küünte kahjustus (mitte tõsine)                                                                                           | Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);                                                |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                          | Artralgia (3./4. aste: 0,3%);<br>Müalgia (3./4. aste: 0,3%)                             |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Väsimus (3./4. aste: 3,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)                                                                              |                                                                                         |

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

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

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

<sup>a</sup>GETUG AFU15 uuringus

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Docetaxel Zentiva'ga 75 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga rinnanäärmevähi adjuvantravis lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed                                                                                                                        | Sagedased kõrvaltoimed                                     | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed                                                               |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 2,4%);<br>Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)                                                                  |                                                            |                                                                                               |
| Vere ja lümfisüsteemi häired     | Aneemia (3./4. aste: 3%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%);<br>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%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)                                                              | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);          | Minestamine (3./4. aste: 0%);<br>Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%);<br>Unisus (3./4. aste: 0%) |
| Silma kahjustused                | Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)                                                                                                                   | Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);                 |                                                                                               |
| Südame häired                    |                                                                                                                                                    | Arütmia (3./4. aste: 0,2%)                                 | Südame paispuudulikkus                                                                        |
| Vaskulaarsed häired              | Õhetus (3./4. aste: 0,5%)                                                                                                                          | Hüpotensioon (3./4. aste: 0%);<br>Flebiit (3./4. aste: 0%) | Lümfitorse (3./4. aste: 0%)                                                                   |

| MedDRA<br>organsüsteemi klass                          | Väga sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                                                                                    | Sagedased<br>kõrvaltoimed                                                     | Aeg-ajalt esinenud<br>kõrvaltoimed |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Respiratoorsed,<br>rindkere ja<br>mediastiinumi häired |                                                                                                                                                                                   | Köha (3./4. aste: 0%)                                                         |                                    |
| Seedetrakti häired                                     | Iiveldus (3./4. aste:<br>5,0%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>6,0%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 4,2%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>3,2%);<br>Kõhukinnisus (3./4.<br>aste: 0,5%) | Kõhuvalu (3./4. aste:<br>0,4%)                                                |                                    |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                     | Alopeetsia (püsiv:<br><3%);<br>Nahakahjustus (3./4.<br>aste: 0,6%);<br>Küünte kahjustus<br>(3./4. aste: 0,4%)                                                                     |                                                                               |                                    |
| Lihaste, luustiku ja<br>sidekoe kahjustused            | Müalgia (3./4. aste:<br>0,7%);<br>Artralgia (3./4. aste:<br>0,2%)                                                                                                                 |                                                                               |                                    |
| Reproduktiivse<br>süsteemi ja<br>rinnanäärme häired    | Amenorröa (3./4. aste:<br>NA)                                                                                                                                                     |                                                                               |                                    |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid    | Asteenial (3./4. aste:<br>10,0%);<br>Palavik (3./4. aste:<br>NA);<br>Perifeerne turse (3./4.<br>aste: 0,2%)                                                                       |                                                                               |                                    |
| Uuringud                                               |                                                                                                                                                                                   | Kehakaalu tõus (3./4.<br>aste: 0%);<br>Kehakaalu langus<br>(3./4. aste: 0,2%) |                                    |

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

#### Närvisüsteemi häired

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

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

#### Südame häired

TAX316 uuringu TAC rühma 26 patsiendil (3,5%) ja FAC rühma 17 patsiendil (2,3%) tekkis südame paispuudulikkus. Kõikidel patsientidel, va üks patsient igast rühmast, diagnoositi südame

paispuudulikkus enam kui 30 päeva pärast ravi lõppu. TAC rühma kaks patsienti ja FAC rühma 4 patsienti surid südamepuudulikkuse tõttu.

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

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

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

#### *Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired*

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

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

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

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

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

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

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

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

### Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

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

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

### Neutropeenilised tüsistused

Alljärgnevast tabelist nähtub, et 4. raskusastme 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)

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

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

| <b>MedDRA organsüsteemi<br/>klass</b> | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                    | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>                                                           |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid      | Neutropeeniline infektsioon<br>(3./4. aste: 11,7%)                                                                                        |                                                                                         |
| Vere ja lümfisüsteemi häired          | Aneemia (3./4. aste: 20,9%);<br>Neutroopenia (3./4. aste:<br>83,2%);<br>Trombotsütoopenia (3./4. aste:<br>8,8%);<br>Febrilne neutroopenia |                                                                                         |
| Immuunsüsteemi häired                 | Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)                                                                                                          |                                                                                         |
| Ainevahetus- ja toitumishäired        | Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)                                                                                                             |                                                                                         |
| Närvisüsteemi häired                  | Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)                                                                                    | Pearinglus (3./4. aste: 2,3%);<br>Perifeerne motoorne<br>neuropaatia (3./4. aste: 1,3%) |
| Silma kahjustused                     |                                                                                                                                           | Suurenenud pisaraeritus (3./4.<br>aste: 0%)                                             |
| Kõrva ja labürindi kahjustused        |                                                                                                                                           | Kuulmise kahjustus (3./4. aste:<br>0%)                                                  |
| Südame häired                         |                                                                                                                                           | Arütmia (3./4. aste: 1,0%)                                                              |

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

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

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

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

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb radioteraapia (TAX 323)

| MedDRA organsüsteemi klass                                                    | Väga sagedased kõrvaltoimed                                                                              | Sagedased kõrvaltoimed          | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                              | Infektsioon (3./4. aste: 6,3%);<br>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%);<br>Aneemia (3./4. aste: 9,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 5,2%) | Febriilne neutropeenia          |                                 |
| Immuunsüsteemi häired                                                         |                                                                                                          | Ülitundlikkus (mitte tõsine)    |                                 |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                                                | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)                                                                             |                                 |                                 |

| <b>MedDRA<br/>organsüsteemi klass</b>               | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                     | <b>Sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                                               | <b>Aeg-ajalt esinevad<br/>kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Närvisüsteemi häired                                | Düsgeusia/Parosmia;<br>Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste:<br>0,6%);                                                          | Pearinglus                                                                                                                                                      |                                            |
| Silma kahjustused                                   |                                                                                                                                            | Suurenenud<br>pisaraeritus;<br>Konjunktiviit                                                                                                                    |                                            |
| Kõrva ja labürindi<br>kahjustused                   |                                                                                                                                            | Kuulmise kahjustus                                                                                                                                              |                                            |
| Südame häired                                       |                                                                                                                                            | Müokardi isheemia<br>(3./4. aste: 1,7%)                                                                                                                         | Arütmia (3./4. aste:<br>0,6%)              |
| Vaskulaarsed häired                                 |                                                                                                                                            | Venoossed häired<br>(3./4. aste: 0,6%)                                                                                                                          |                                            |
| Seedetrakti häired                                  | Iiveldus (3./4. aste:<br>0,6%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>2,9%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 0,6%) | Kõhukinnisus;<br>Ösofagiit/düsfaagia/od<br>ünofaagia (3./4.<br>aste:0,6%);<br>Kõhuvalu;<br>Düspepsia;<br>Gastrointestinaalne<br>verejooks (3./4. aste:<br>0,6%) |                                            |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                  | Alopeetsia (3./4. aste:<br>10,9%)                                                                                                          | Sügelev lööve;<br>Naha kuivus;<br>Naha eksfoliatsioon<br>(3./4. aste: 0,6%)                                                                                     |                                            |
| Lihaste, luustiku ja<br>sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                            | Müalgia (3./4. aste:<br>0,6%)                                                                                                                                   |                                            |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid | Letargia (3./4. aste:<br>3,4%);<br>Püreeksia (3./4.aste:<br>0,6%);<br>Vedelikupeetus;<br>Ödeem                                             |                                                                                                                                                                 |                                            |
| Uuringud                                            |                                                                                                                                            | Kehakaalu tõus                                                                                                                                                  |                                            |

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)

| <b>MedDRA<br/>organsüsteemi klass</b>                                                   | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                        | <b>Sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinevad<br/>kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| Infektsioonid ja<br>infestatsioonid                                                     | Infektsioon (3./4. aste:<br>3,6%)                                                                                                             | Neutropeeniline<br>infektsioon     |                                            |
| Hea-, pahaloomulised<br>ja täpsustamata<br>kasvajad (sealhulgas<br>tsüstid ja polüübid) |                                                                                                                                               | Kasvaja valu (3./4.<br>aste: 1,2%) |                                            |
| Vere ja lümfisüsteemi<br>häired                                                         | Neutropeenia (3./4.<br>aste: 83,5%);<br>Aneemia (3./4. aste:<br>12,4%);<br>Trombotsütopeenia<br>(3./4. aste: 4,0%);<br>Febriilne neutropeenia |                                    |                                            |

| MedDRA<br>organsüsteemi klass                       | Väga sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                                                                                                                                                    | Sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                                                    | Aeg-ajalt esinevad<br>kõrvaltoimed |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Immuunsüsteemi<br>häired                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                              | Ülitundlikkus                      |
| Ainevahetus- ja<br>toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste:<br>12,0%)                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                              |                                    |
| Närvisüsteemi häired                                | Düsgeusia/Parosmia<br>(3./4. aste 0,4%);<br>Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste:<br>1,2%);                                                                                                                                            | Pearinglus (3./4. aste<br>2,0%);<br>Perifeerne motoorne<br>neuropaatia (3./4. aste<br>0,4%);                                                 |                                    |
| Silma kahjustused                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   | Suurenenud<br>pisaraeritus                                                                                                                   | Konjunktiviit                      |
| Kõrva ja labürindi<br>kahjustused                   | Kuulmise kahjustus<br>(3./4. aste: 1,2%)                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                              |                                    |
| Südame häired                                       |                                                                                                                                                                                                                                                   | Arütmia (3./4. aste:<br>2,0%)                                                                                                                | Müokardi isheemia                  |
| Vaskulaarsed häired                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                              | Venoossed häired                   |
| Seedetrakti häired                                  | Iiveldus (3./4. aste:<br>13,9%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>20,7%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 8,4%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>6,8%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/<br>odünofaagia (3./4.<br>aste:12,0%);<br>Kõhukinnisus (3./4.<br>aste: 0,4%) | Düspepsia (3./4. aste:<br>0,8%);<br>Gastrointestinaalne<br>valu (3./4. aste: 1,2%)<br>Gastrointestinaalne<br>verejooks (3./4. aste:<br>0,4%) |                                    |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                  | Alopeetsia (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Sügelev lööve                                                                                                                                                                                                | Naha kuivus;<br>Ketendus                                                                                                                     |                                    |
| Lihaste, luustiku ja<br>sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                                                                                                                                   | Müalgia (3./4. aste:<br>0,4%)                                                                                                                |                                    |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid | Letargia (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Püreeksia (3./4. aste:<br>3,6%);<br>Vedelikupeetus (3./4.<br>aste: 1,2%);<br>Ödeem (3./4. aste:<br>1,2%)                                                                                                       |                                                                                                                                              |                                    |
| Uuringud                                            | Kehakaalu langus                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                              | Kehakaalu tõus                     |

#### Turuletulekujärgne kogemus

##### *Hea- ja pahaloolumulised kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)*

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

### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### *Immuunsüsteemi häired*

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

### *Närvisüsteemi häired*

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

### *Silma kahjustused*

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

### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

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

### *Südame häired:*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

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

### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

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

### *Seedetrakti häired*

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

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

Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

### *Maksa ja sapiteede häired*

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

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

### *Neerude ja kuseteede häired*

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

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

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

### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

Teatatud on elektrolüütide tasakaaluhäire juhtudest. Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seoses dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga. On täheldatud hüpokaleemiat, hüpomagneesiumi ja hüpokaltseemiat, tavaliselt seoses seedetrakti häiretega ja eriti kõhulahtisusega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: taksaanid, ATC kood: L01CD02

#### Toimemehhanism

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

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

#### Farmakodünaamilised toimed

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese kasvajakude suhtes ning samuti inimese värskest väljalõigatud kasvajakude suhtes klonogeensetes proovides. Dotsetakseel saavutab kõrge rakusisese kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mida iseloomustab kõrge p-glükoproteiin, mis on kodeeritud mitmete ravimite resistentsuse geeni poolt. *In vivo* on

dotsetakseel rakutsüklist sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvjavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kauglearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

### Kliiniline efektiivsus ja toimed

#### Rinnanäärme vähk

*Docetaxel Zentiva kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi*

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

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

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

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

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

| Patsientide alarühm        | Patsientide arv | Haigusvaba elulemus |             |        | Üldine elulemus |             |        |
|----------------------------|-----------------|---------------------|-------------|--------|-----------------|-------------|--------|
|                            |                 | Riskide suhe*       | 95% CI      | p =    | Riskide suhe*   | 95% CI      | p =    |
| <b>Lümfisõlmehaaratuse</b> |                 |                     |             |        |                 |             |        |
| Üldine                     | 745             | 0,80                | 0,68...0,93 | 0,0043 | 0,74            | 0,61...0,90 | 0,0020 |
| 1-3                        | 467             | 0,72                | 0,58...0,91 | 0,0047 | 0,62            | 0,46...0,82 | 0,0008 |
| 4+                         | 278             | 0,87                | 0,70...1,09 | 0,2290 | 0,87            | 0,67...1,12 | 0,2746 |

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

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

Mitmekeskuselise avatud juhuslikustatud uuringu andmed toetavad Docetaxel Zentiva kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.

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

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

| Patsientide alarühm                        | Haigusvaba elulemus        |               |             |
|--------------------------------------------|----------------------------|---------------|-------------|
|                                            | Patsientide arv TAC rühmas | Riskide suhe* | 95% CI      |
| Üldine                                     | 539                        | 0,68          | 0,49...0,93 |
| <b>1. vanusekategooria</b>                 |                            |               |             |
| <50 aastat                                 | 260                        | 0,67          | 0,43...1,05 |
| ≥50 aastat                                 | 279                        | 0,67          | 0,43...1,05 |
| <b>2. vanusekategooria</b>                 |                            |               |             |
| <35 aastat                                 | 42                         | 0,31          | 0,11...0,89 |
| ≥35 aastat                                 | 497                        | 0,73          | 0,52...1,01 |
| <b>Hormonaalne retseptorstaatus</b>        |                            |               |             |
| Negatiivne                                 | 195                        | 0,7           | 0,45...1,1  |
| Positiivne                                 | 344                        | 0,62          | 0,4...0,97  |
| <b>Tuumori suurus</b>                      |                            |               |             |
| ≤2 cm                                      | 285                        | 0,69          | 0,43...1,1  |
| >2 cm                                      | 254                        | 0,68          | 0,45...1,04 |
| <b>Histoloogiline diferentseerumisaste</b> |                            |               |             |
| 1. aste (sh need, keda ei hinnatud)        | 64                         | 0,79          | 0,24...2,6  |
| 2. aste                                    | 216                        | 0,77          | 0,46...1,3  |
| 3. aste                                    | 259                        | 0,59          | 0,39...0,9  |
| <b>Seisund menopausi alusel</b>            |                            |               |             |
| Pre-menopausis                             | 285                        | 0,64          | 0,40...1    |
| Post-menopausis                            | 254                        | 0,72          | 0,47...1,12 |

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogenretseptor

PR = progesteronireseptor

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

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

### *Docetaxel Zentiva monoterapia*

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

Patsientidel, kelle ravi alküüliva ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel). Üldist elulemust (dotsetakseel 15 kuud versus doksorubitsiin 14 kuud,  $p = 0,38$ ) või ravitoime kestvust (dotsetakseel 27 nädalat versus doksorubitsiin 23 nädalat,  $p = 0,54$ ) mõjutamata andis dotsetakseel suurema ravile allumise protsendi (52% versus 37%,  $p = 0,01$ ) ning aeg ravitoime saabumiseni oli lühem (12 nädalat versus 23 nädalat,  $p = 0,007$ ). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedeliku retentsiooni tõttu samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardialese toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud kongestiivset südamepuudulikkust).

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

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

Avatud mitmekeskuselises juhuslikustatud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiana dotsetakseeli annuses 100 mg/m<sup>2</sup> 1-tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses 175 mg/m<sup>2</sup> 3-tunnise infusioonina. Mõlemas raviskeemis manustati ravimit iga 3 nädala järel.

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

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

### *Docetaxel Zentiva kombinatsioonis doksorubitsiiniga*

Doksorubitsiini (50 mg/m<sup>2</sup>) ja dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup>) kombinatsioon (AT raviharu) versus doksorubitsiini (60 mg/m<sup>2</sup>) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m<sup>2</sup>) kombinatsiooniga (AC raviharu) on läbi viidud üks suur juhuslikustatud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitteravitud metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati ühel päeval iga kolme nädala järel.

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

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

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

#### Docetaxel Zentiva kombinatsioonis trastuzumabiga

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

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

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

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

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

#### Docetaxel Zentiva kombinatsioonis kapetsitabiiniga

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Eelnevalt keemiaraviga ravitud patsiendid, kas radioterapiaga kombineeritult või ilma

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

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

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

*Docetaxel Zentiva ja plaatinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

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

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

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

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

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

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

### Eesnäärmevähk

#### Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

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

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

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

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

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

<sup>†</sup>Stratifitseeritud log test

\*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

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

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

#### Metastaatiline hormoon tundlik eesnäärmevähk

##### *STAMPEDE uuring*

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust, manustatuna koos standardraviga (androgeen-deprivatsioonravi) kõrge riskiga, paikset levinud või metastaseerunud hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsientidele, hinnati juhuslikustatud mitmekeskuselises mitme ravihaaraga mitmestaadiumilises uuringus ennenägematu II/III faasi uuringuplaani alusel (STAMPEDE – MRC PR08). Kokku 1776 meespatsienti jagati huvipakkuvatesse ravihaaradesse:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### CHAARTED uuring

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

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

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

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

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

| Tulemusnäitaja                                   | Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi | Ainult androgeen-deprivatsioonravi |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
| Patsientide arv                                  | 397                                        | 393                                |
| Üldise elulemuse mediaan (kuud)                  |                                            |                                    |
| Kõik patsiendid                                  | 57,6                                       | 44,0                               |
| 95% CI                                           | 49,1...72,8                                | 34,4...49,1                        |
| Riskitiheduste kohandatud suhe                   | 0,61                                       | --                                 |
| 95% CI                                           | (0,47...0,80)                              | --                                 |
| p-väärtus <sup>a</sup>                           | 0,0003                                     | --                                 |
| Progressioonivaba elulemuskestuse mediaan (kuud) | 19,8                                       | 11,6                               |
| 95% CI                                           | 16,7...22,8                                | 10,8...14,3                        |

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

<sup>a</sup> juhuni kulunud aja muutujad; kihitatud logaritmiline astaktest;

ravivastuse määra muutujad: Fisheri täpsustest

\*p-väärtus kirjeldaval eesmärgil

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

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

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

### Mao adenokartsinoom

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

## Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)  
Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringus (TAX323). Sellesse uuringusse juhuslikustati 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguanuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda päevas, fraktsioonidevahelise intervalliga maksimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline reseksioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravihaara patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva,

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

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

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

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

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

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*\* Chi-ruut test

#### *Elukvaliteedi näitajad*

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

#### *Kliinilise kasu näitajad*

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

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

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

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

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

| Tulemusnäitaja                            | Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| [keemiaravi +/-<br>kemoradioteraapia] (%) |                                      |                       |
| (95% CI)                                  |                                      |                       |
| ***p-väärtus                              | 0,209                                |                       |

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

\* kohandamata logaritmiline astaktest

\*\* kohandamata logaritmiline astaktest, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

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

NA – ei ole kohaldatav

### Lapsed ja noorukid

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

### Eritumine

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

### 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 farmakokineetilisi omadusi ei mõjutanud patsiendi vanus ega sugu.

#### *Maksakahjustus*

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

### *Vedelikupeetus*

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

### Kombinatsioonravi

#### *Doksorubitsiin*

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

#### *Kapetsitabiin*

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

#### *Tsisplatiin*

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

#### *Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil*

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

#### *Prednisoon ja deksametasoon*

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

#### *Prednisoon*

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüsorbaat 80  
Veevaba etanool  
Sidrunhape

## 6.2 Sobimatus

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

## 6.3 Kõlblikkusaeg

### Avamata viaal

2 aastat.

### Pärast viaali avamist

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

### Infusioonikotti lisatuna

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

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

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

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

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

7 ml läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal rohelise alumiiniumist sulguriga ja rohelise plastikust rebitava kattega sisaldab 1 ml kontsentraati.

Üks viaal karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Docetaxel Zentiva on kasvajatevastane aine, mille puhul samaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainete peab olema ettevaatlik selle käsitlemisel ja Docetaxel Zentiva lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

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

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

Infusioonilahuse valmistamine

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

**Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb koheselt kasutada.

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

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

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

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

Segada infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

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

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb Docetaxel Zentiva infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/07/384/003

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. aprill 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks kontsentraadi viaal sisaldab 2 ml veevaba etanooli (1,58 g).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Rinnanäärmevähk

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

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

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

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

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

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

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

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

#### Annustamine

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

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

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

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

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

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

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

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

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

#### Eesnäärmevähk

##### *Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk*

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

##### *Metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk*

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

#### Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1...3 tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5-fluorouratsiil 750 mg/m<sup>2</sup> päevas, manustatuna 5 päeva 24 tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korraldakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G-CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt Annuse korrigeerimine ravi käigus).

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

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

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

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

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

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

##### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

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

##### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

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

##### Kombinatsioon kapetsitabiiniga

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

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

##### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

| Toksilisus             | Annuse kohandamine                                                                                            |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. raskusastme diarröa | Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra.<br>Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra. |

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

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

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

#### Patsientide erirühmad

##### Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetilistele andmetele tuginedes soovitatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m<sup>2</sup> saavatele patsientidele, kellel on suurenenud nii transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) enam kui 1,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (ULN) kui ka alkaalne fosfataas enam kui 2,5-kordne ULN, dotsetakseeli annust 75 mg/m<sup>2</sup> (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele seerumi bilirubiinisaldusega > ULN ja/või ALAT ja ASAT > 3,5 korda suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN, mistõttu ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

##### Lapsed ja noorukid

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

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

##### Eakad

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

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

##### Manustamisviis

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

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

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

##### Hematoloogia

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

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

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

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

##### Seedetrakti reaktsioonid

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

##### Ülitundlikkusreaktsioonid

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

## Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset nahaerüteemi jäsemetel (peopesad ja jalatallad) ja turset järgneva deskvamatsiooniga. On teatatud tõsistest sümptomitest nagu lööve koos järgneva deskvamatsiooniga, mistõttu tuli ravi dotsetakseeliga katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

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

## Vedelikupeetus

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

## Respiratoorsed häired

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

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

## Maksakahjustusega patsiendid

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

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

## Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

## Närvisüsteem

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

## Kardiaalne toksilisus

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

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

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

Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame seisundit.

## Silma kahjustused

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

## Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

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

## Muud

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

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

## Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

### Komplitseerunud neutropeenia

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

### Gastrointestinaalsed reaktsioonid

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

### Südame paispuudulikkus

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

#### Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

#### Eakad

##### *Hoiatused rinnanäärmevähi adjuvantravi korral*

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

##### *Hoiatused kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral*

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

##### *Hoiatused hormoontundliku eesnäärmevähi korral*

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

##### *Hoiatused mao adenokartsinoomi korral*

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

#### Abiained

See ravim sisaldab 50 mahu% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 1,58 g veevaba etanooli viaalis, mis vastab 40 ml õllele või 17 ml veinile.

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

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

Arvestada võimalike toimetega kesknärvisüsteemile.

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

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

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

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

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

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

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

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

##### Rasedus

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

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

##### Imetamine

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

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

- 1312 ja 121 patsiendi monoterapiaga dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m<sup>2</sup> ja 75 mg/m<sup>2</sup>,
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubiiniga,
- 406 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga,
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastuzumabiga,
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga,
- 332 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (TAX327); esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähud),
- 1276 patsiendi (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805) kombinatsioonravil dotsetakseeli, doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on andmed kliiniliselt oluliste raviga seotud kõrvalnähtude kohta),
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendi (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti uuringu II faasi osas) kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed),
- 174 ja 251 pea ja kaela piirkonna vähiga patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed),
- 545 patsiendi ravil dotsetakseeliga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsioonraviga (STAMPEDE uuring).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste (G3), 3...4. raskusaste = 3./4. aste (G3/4), 4. raskusaste = 4. aste (G4)) COSTART ja MedRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aegajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

Kõrvalnähud, mis tekkisid dotsetakseeliga 6 ravitsükli vältel kombinatsioonis androgeenide deprivatsiooniga koos prednisooni või prednisolooniga (STAMPEDE uuring) ning mille sagedus oli

vähemalt 2% kõrgem kui kontrollrühmas, on esitatud raskusastmete kaupa vastavalt kõrvalnähtude terminoloogiliste üldkriteeriumite (CTCAE) määratlusele.

Dotsetakseelil on sageli täheldatud järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid.

### Immuunsüsteemi häired

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

### Närvisüsteemi häired

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

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteeraapia korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>

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

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Docetaxel Zentiva 100 mg/m<sup>2</sup> monoteeraapia korral

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### Närvisüsteemi häired

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

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

### Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoteraapia korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>

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

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubitsiiniga

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed    | Sagedased kõrvaltoimed | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 7,8%) |                        |                                 |

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

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga  
annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja tsisplatiiniga

| MedDRA<br>organsüsteemi klass       | Väga sagedased<br>kõrvaltoimed    | Sagedased<br>kõrvaltoimed | Aeg-ajalt esinenud<br>kõrvaltoimed |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Infektsioonid ja<br>infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste:<br>5,7%) |                           |                                    |

| <b>MedDRA<br/>organsüsteemi klass</b>         | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                       | <b>Sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                 | <b>Aeg-ajalt esinenud<br/>kõrvaltoimed</b>                                                           |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Neutropeenia (4. aste: 51,5%);<br>Aneemia (3./4. aste: 6,9%);<br>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%);<br>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%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 7,6%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,4%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 2%) | Kõhukinnisus                                                                      |                                                                                                      |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia;<br>Küünte kahjustus (tõsine: 0,7%);<br>Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,2%)                                         |                                                                                   |                                                                                                      |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused      | Müalgia (tõsine: 0,5%)                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                                      |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenial (tõsine: 9,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine: 0,7%);<br>Palavik (3./4. aste: 1,2%)                                    | Süstekoha reaktsioon;<br>Valu                                                     |                                                                                                      |
| Uuringud                                      |                                                                                                                              | 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (2,1%);<br>3./4. astme ALAT tõus (1,3%) | 3./4. astme ASAT tõus (< 1%);<br>3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (0,3%) |

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Docetaxel Zentiva'ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

*Südame häired*

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

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

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

| MedDRA organsüsteemi klass                       | Väga sagedased kõrvaltoimed                                                                                                              | Sagedased kõrvaltoimed                                                                  |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)                                                                                                           |                                                                                         |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Neutropeenia (3./4. aste: 32%);<br>Aneemia (3./4. aste: 4,9%)                                                                            | Trombotsütopeenia (3./4. aste: 0,6%);<br>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%);<br>Düsgeusia (3./4. aste: 0%)                                                       | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%)                                        |
| Silma kahjustused                                |                                                                                                                                          | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0,6%)                                              |
| Südame häired                                    |                                                                                                                                          | Vasaku vatsakese funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)                                  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                                                                                                                                          | Ninaverejooks (3./4. aste: 0%);<br>Düspnoe (3./4. aste: 0,6%);<br>Köha (3./4. aste: 0%) |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 2,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 1,2%);<br>Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 1,2%) |                                                                                         |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia;<br>Küünte kahjustus (mitte tõsine)                                                                                           | Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);                                                |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                          | Artralgia (3./4. aste: 0,3%);<br>Müalgia (3./4. aste: 0,3%)                             |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Väsimus (3./4. aste: 3,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)                                                                              |                                                                                         |

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

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

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

<sup>a</sup>GETUG AFU15 uuringus

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Docetaxel Zentiva<sup>®</sup> ga 75 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga rinnanäärmevähi adjuvantravis lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed                                                                                                                        | Sagedased kõrvaltoimed                                     | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed                                                               |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 2,4%);<br>Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)                                                                  |                                                            |                                                                                               |
| Vere ja lümfisüsteemi häired     | Aneemia (3./4. aste: 3%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%);<br>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%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)                                                              | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);          | Minestamine (3./4. aste: 0%);<br>Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%);<br>Unisus (3./4. aste: 0%) |
| Silma kahjustused                | Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)                                                                                                                   | Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);                 |                                                                                               |
| Südame häired                    |                                                                                                                                                    | Arütmia (3./4. aste: 0,2%)                                 | Südame paispuudulikkus                                                                        |
| Vaskulaarsed häired              | Õhetus (3./4. aste: 0,5%)                                                                                                                          | Hüpotensioon (3./4. aste: 0%);<br>Flebiit (3./4. aste: 0%) | Lümfiturse (3./4. aste: 0%)                                                                   |

| MedDRA<br>organsüsteemi klass                          | Väga sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                                                                                    | Sagedased<br>kõrvaltoimed                                                     | Aeg-ajalt esinenud<br>kõrvaltoimed |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Respiratoorsed,<br>rindkere ja<br>mediastiinumi häired |                                                                                                                                                                                   | Köha (3./4. aste: 0%)                                                         |                                    |
| Seedetrakti häired                                     | Iiveldus (3./4. aste:<br>5,0%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>6,0%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 4,2%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>3,2%);<br>Kõhukinnisus (3./4.<br>aste: 0,5%) | Kõhuvalu (3./4. aste:<br>0,4%)                                                |                                    |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                     | Alopeetsia (püsiv:<br><3%);<br>Nahakahjustus (3./4.<br>aste: 0,6%);<br>Küünte kahjustus<br>(3./4. aste: 0,4%)                                                                     |                                                                               |                                    |
| Lihaste, luustiku ja<br>sidekoe kahjustused            | Müalgia (3./4. aste:<br>0,7%);<br>Artralgia (3./4. aste:<br>0,2%)                                                                                                                 |                                                                               |                                    |
| Reproduktiivse<br>süsteemi ja<br>rinnanäärme häired    | Amenorröa (3./4. aste:<br>NA)                                                                                                                                                     |                                                                               |                                    |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid    | Asteenial (3./4. aste:<br>10,0%);<br>Palavik (3./4. aste:<br>NA);<br>Perifeerne turse (3./4.<br>aste: 0,2%)                                                                       |                                                                               |                                    |
| Uuringud                                               | Infektsioon (3./4. aste:<br>2,4%);<br>Neutropeeniline<br>infektsioon (3./4. aste:<br>2,7%)                                                                                        | Kehakaalu tõus (3./4.<br>aste: 0%);<br>Kehakaalu langus<br>(3./4. aste: 0,2%) |                                    |

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

#### Närvisüsteemi häired

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

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

#### Südame häired

TAX316 uuringu TAC rühma 26 patsiendil (3,5%) ja FAC rühma 17 patsiendil (2,3%) tekkis südame paispuudulikkus. Kõikidel patsientidel, va üks patsient igast rühmast, diagnoositi südame

paispuudulikkus enam kui 30 päeva pärast ravi lõppu. TAC rühma kaks patsienti ja FAC rühma 4 patsienti surid südamepuudulikkuse tõttu.

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%)

TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas.

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

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Uuringus TAX316 teatati alopeetsia püsimisest jälgimisperioodil, pärast keemiaravi lõppu 687

patsiendil 744-st (92,3%) TAC ravihaaras ja 645 patsiendil 736-st (87,6%) FAC ravihaaras.

Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati jätkuvat alopeetsiat 29 patsiendil (3,9%) TAC ravihaaras ja 16 patsiendil (2,2%) FAC ravihaaras.

Uuringus GEICAM 9805 täheldati kestvat alopeetsiat, mis algas raviperioodil ning püsis jälgimisperioodil, 49 patsiendil (9,2%) TAC ravihaaras ja 35 patsiendil (6,7%) FAC ravihaaras.

Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%)

TAC ravihaaras ja 30 patsiendil (5,8%) FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestvat alopeetsiat 3 patsiendil (0,6%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravihaaras.

#### *Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired*

Uuringus TAX316 teatati amenorröast, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 202 patsiendil 744-st (27,2%) TAC ravihaaras ja 125 patsiendil 736-st (17,0%)

FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 8 aastat), täheldati jätkuvat

amenorröad 121 patsiendil 744-st (16,3%) TAC ravihaaras ja 86 patsiendil 736-st (11,7%) FAC

ravihaaras. Uuringus GEICAM 9805 täheldati kestvat amenorröad, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, 18 patsiendil (3,4%) TAC ravihaaras ja 5 patsiendil (1,0%) FAC ravihaaras.

Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestvat amenorröad 7 patsiendil (1,3%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravihaaras.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Uuringus TAX316 teatati perifeerselt turses, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 119 patsiendil 744-st (16,0%) TAC ravihaaras ja 23 patsiendil 736-st (3,1%) FAC

ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat), püsis perifeerne turse 19 patsiendil (2,6%) TAC ravihaaras ja 4 patsiendil (0,5%) FAC ravihaaras.

Uuringus TAX316 teatati lümfitursest, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 11 patsiendil 744-st (1,5%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil 736-st (0,1%) FAC

ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati kestvat lümfiturset 6 patsiendil (0,8%) TAC ravihaaras ja 1 patsiendil (0,1%) FAC ravihaaras.

Uuringus TAX316 teatati asteeniast, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast raviperioodi lõppu 236 patsiendil 744-st (31,7%) TAC ravihaaras ja 180 patsiendil 736-st (24,5%)

FAC ravihaaras. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati kestvat asteeniat 29 patsiendil (3,9%) TAC ravihaaras ja 16 patsiendil (2,2%) FAC ravihaaras.

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

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

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

### Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

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

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

### Neutropeenilised tüsistused

Alljärgnevast tabelist nähtub, et 4. raskusastme 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)

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

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoom kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsüüliga

| <b>MedDRA organsüsteemi<br/>klass</b> | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                    | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>                                                           |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid      | Neutropeeniline infektsioon<br>(3./4. aste: 11,7%)                                                                                        |                                                                                         |
| Vere ja lümfisüsteemi häired          | Aneemia (3./4. aste: 20,9%);<br>Neutroopenia (3./4. aste:<br>83,2%);<br>Trombotsütoopenia (3./4. aste:<br>8,8%);<br>Febrilne neutroopenia |                                                                                         |
| Immuunsüsteemi häired                 | Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)                                                                                                          |                                                                                         |
| Ainevahetus- ja toitumishäired        | Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)                                                                                                             |                                                                                         |
| Närvisüsteemi häired                  | Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)                                                                                    | Pearinglus (3./4. aste: 2,3%);<br>Perifeerne motoorne<br>neuropaatia (3./4. aste: 1,3%) |
| Silma kahjustused                     |                                                                                                                                           | Suurenenud pisaraeritus (3./4.<br>aste: 0%)                                             |
| Kõrva ja labürindi kahjustused        |                                                                                                                                           | Kuulmise kahjustus (3./4. aste:<br>0%)                                                  |
| Südame häired                         |                                                                                                                                           | Arütmia (3./4. aste: 1,0%)                                                              |

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

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

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

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

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb radioteraapia (TAX 323)

| MedDRA organsüsteemi klass                                                    | Väga sagedased kõrvaltoimed                                                                              | Sagedased kõrvaltoimed          | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                              | Infektsioon (3./4. aste: 6,3%);<br>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%);<br>Aneemia (3./4. aste: 9,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 5,2%) | Febriilne neutropeenia          |                                 |
| Immuunsüsteemi häired                                                         |                                                                                                          | Ülitundlikkus (mitte tõsine)    |                                 |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                                                | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)                                                                             |                                 |                                 |

| <b>MedDRA<br/>organsüsteemi klass</b>               | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                     | <b>Sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                                               | <b>Aeg-ajalt esinevad<br/>kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Närvisüsteemi häired                                | Düsgeusia/Parosmia;<br>Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste:<br>0,6%);                                                          | Pearinglus                                                                                                                                                      |                                            |
| Silma kahjustused                                   |                                                                                                                                            | Suurenenud<br>pisaraeritus;<br>Konjunktiviit                                                                                                                    |                                            |
| Kõrva ja labürindi<br>kahjustused                   |                                                                                                                                            | Kuulmise kahjustus                                                                                                                                              |                                            |
| Südame häired                                       |                                                                                                                                            | Müokardi isheemia<br>(3./4. aste: 1,7%)                                                                                                                         | Arütmia (3./4. aste:<br>0,6%)              |
| Vaskulaarsed häired                                 |                                                                                                                                            | Venoossed häired<br>(3./4. aste: 0,6%)                                                                                                                          |                                            |
| Seedetrakti häired                                  | Iiveldus (3./4. aste:<br>0,6%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>2,9%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 0,6%) | Kõhukinnisus;<br>Ösofagiit/düsfaagia/od<br>ünofaagia (3./4.<br>aste:0,6%);<br>Kõhuvalu;<br>Düspepsia;<br>Gastrointestinaalne<br>verejooks (3./4. aste:<br>0,6%) |                                            |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                  | Alopeetsia (3./4. aste:<br>10,9%)                                                                                                          | Sügelev lööve;<br>Naha kuivus;<br>Naha eksfoliatsioon<br>(3./4. aste: 0,6%)                                                                                     |                                            |
| Lihaste, luustiku ja<br>sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                            | Müalgia (3./4. aste:<br>0,6%)                                                                                                                                   |                                            |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid | Letargia (3./4. aste:<br>3,4%);<br>Püreeksia (3./4.aste:<br>0,6%);<br>Vedelikupeetus;<br>Ödeem                                             |                                                                                                                                                                 |                                            |
| Uuringud                                            |                                                                                                                                            | Kehakaalu tõus                                                                                                                                                  |                                            |

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)

| <b>MedDRA<br/>organsüsteemi klass</b>                                                   | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                        | <b>Sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinevad<br/>kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| Infektsioonid ja<br>infestatsioonid                                                     | Infektsioon (3./4. aste:<br>3,6%)                                                                                                             | Neutropeeniline<br>infektsioon     |                                            |
| Hea-, pahaloomulised<br>ja täpsustamata<br>kasvajad (sealhulgas<br>tsüstid ja polüübid) |                                                                                                                                               | Kasvaja valu (3./4.<br>aste: 1,2%) |                                            |
| Vere ja lümfisüsteemi<br>häired                                                         | Neutropeenia (3./4.<br>aste: 83,5%);<br>Aneemia (3./4. aste:<br>12,4%);<br>Trombotsütopeenia<br>(3./4. aste: 4,0%);<br>Febriilne neutropeenia |                                    |                                            |

| MedDRA<br>organsüsteemi klass                       | Väga sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                                                                                                                                                    | Sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                                                    | Aeg-ajalt esinevad<br>kõrvaltoimed |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Immuunsüsteemi<br>häired                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                              | Ülitundlikkus                      |
| Ainevahetus- ja<br>toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste:<br>12,0%)                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                              |                                    |
| Närvisüsteemi häired                                | Düsgeusia/Parosmia<br>(3./4. aste 0,4%);<br>Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste:<br>1,2%);                                                                                                                                            | Pearinglus (3./4. aste<br>2,0%);<br>Perifeerne motoorne<br>neuropaatia (3./4. aste<br>0,4%);                                                 |                                    |
| Silma kahjustused                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   | Suurenenud<br>pisaraeritus                                                                                                                   | Konjunktiviit                      |
| Kõrva ja labürindi<br>kahjustused                   | Kuulmise kahjustus<br>(3./4. aste: 1,2%)                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                              |                                    |
| Südame häired                                       |                                                                                                                                                                                                                                                   | Arütmia (3./4. aste:<br>2,0%)                                                                                                                | Müokardi isheemia                  |
| Vaskulaarsed häired                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                              | Venoossed häired                   |
| Seedetrakti häired                                  | Iiveldus (3./4. aste:<br>13,9%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>20,7%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 8,4%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>6,8%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/<br>odünofaagia (3./4.<br>aste:12,0%);<br>Kõhukinnisus (3./4.<br>aste: 0,4%) | Düspepsia (3./4. aste:<br>0,8%);<br>Gastrointestinaalne<br>valu (3./4. aste: 1,2%)<br>Gastrointestinaalne<br>verejooks (3./4. aste:<br>0,4%) |                                    |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                  | Alopeetsia (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Sügelev lööve                                                                                                                                                                                                | Naha kuivus;<br>Ketendus                                                                                                                     |                                    |
| Lihaste, luustiku ja<br>sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                                                                                                                                   | Müalgia (3./4. aste:<br>0,4%)                                                                                                                |                                    |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid | Letargia (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Püreeksia (3./4. aste:<br>3,6%);<br>Vedelikupeetus (3./4.<br>aste: 1,2%);<br>Ödeem (3./4. aste:<br>1,2%)                                                                                                       |                                                                                                                                              |                                    |
| Uuringud                                            | Kehakaalu langus                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                              | Kehakaalu tõus                     |

#### Turuletulekujärgne kogemus

##### *Hea- ja pahaloolumulised kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)*

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

### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### *Immuunsüsteemi häired*

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

### *Närvisüsteemi häired*

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

### *Silma kahjustused*

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

### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

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

### *Südame häired:*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

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

### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

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

### *Seedetrakti häired*

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

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

Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

### *Maksa ja sapiteede häired*

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

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

### *Neerude ja kuseteede häired*

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

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

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

### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

Teatatud on elektrolüütide tasakaaluhäire juhtudest. Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seoses dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga. On täheldatud hüpokaleemiat, hüpomagneesemiat ja hüpokaltseemiat, tavaliselt seoses seedetrakti häiretega ja eriti kõhulahtisusega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: taksaanid, ATC kood: L01CD 02

#### Toimemehhanism

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

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

#### Farmakodünaamilised toimed

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese kasvajakude suhtes ning samuti inimese värskest väljalõigatud kasvajakude suhtes klonogeensetes proovides. Dotsetakseel saavutab kõrge rakusisese kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mida iseloomustab kõrge p-glükoproteiin, mis on kodeeritud mitmete ravimite resistentsuse geeni poolt. *In vivo* on

dotsetakseel rakutsüklist sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvajakavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kauglearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

## Kliiniline efektiivsus ja toimed

### Rinnanäärme vähk

*Docetaxel Zentiva kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi*

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

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

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

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

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

| Patsientide alarühm          | Patsientide arv | Haigusvaba elulemus |             |        | Üldine elulemus |             |        |
|------------------------------|-----------------|---------------------|-------------|--------|-----------------|-------------|--------|
|                              |                 | Riskide suhe*       | 95% CI      | p =    | Riskide suhe*   | 95% CI      | p =    |
| <b>Lümfisõlmede haaratus</b> |                 |                     |             |        |                 |             |        |
| Üldine                       | 745             | 0,80                | 0,68...0,93 | 0,0043 | 0,74            | 0,61...0,90 | 0,0020 |
| 1-3                          | 467             | 0,72                | 0,58...0,91 | 0,0047 | 0,62            | 0,46...0,82 | 0,0008 |

| Patsientide alarühm | Patsientide arv | Haigusvaba elulemus |             |        | Üldine elulemus |             |        |
|---------------------|-----------------|---------------------|-------------|--------|-----------------|-------------|--------|
|                     |                 | Riskide suhe*       | 95% CI      | p =    | Riskide suhe*   | 95% CI      | p =    |
| 4+                  | 278             | 0,87                | 0,70...1,09 | 0,2290 | 0,87            | 0,67...1,12 | 0,2746 |

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

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

Mitmekeskuselise avatud juhuslikustatud uuringu andmed toetavad Docetaxel Zentiva kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.

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

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

| Patsientide alarühm                        | Haigusvaba elulemus        |               |             |
|--------------------------------------------|----------------------------|---------------|-------------|
|                                            | Patsientide arv TAC rühmas | Riskide suhe* | 95% CI      |
| Üldine                                     | 539                        | 0,68          | 0,49...0,93 |
| <b>1. vanusekategooria</b>                 |                            |               |             |
| <50 aastat                                 | 260                        | 0,67          | 0,43...1,05 |
| ≥50 aastat                                 | 279                        | 0,67          | 0,43...1,05 |
| <b>2. vanusekategooria</b>                 |                            |               |             |
| <35 aastat                                 | 42                         | 0,31          | 0,11...0,89 |
| ≥35 aastat                                 | 497                        | 0,73          | 0,52...1,01 |
| <b>Hormonaalne retseptorstaatus</b>        |                            |               |             |
| Negatiivne                                 | 195                        | 0,7           | 0,45...1,1  |
| Positiivne                                 | 344                        | 0,62          | 0,4...0,97  |
| <b>Tuumori suurus</b>                      |                            |               |             |
| ≤2 cm                                      | 285                        | 0,69          | 0,43...1,1  |
| >2 cm                                      | 254                        | 0,68          | 0,45...1,04 |
| <b>Histoloogiline diferentseerumisaste</b> |                            |               |             |
| 1. aste (sh need, keda ei hinnatud)        | 64                         | 0,79          | 0,24...2,6  |
| 2. aste                                    | 216                        | 0,77          | 0,46...1,3  |
| 3. aste                                    | 259                        | 0,59          | 0,39...0,9  |
| <b>Seisund menopausi alusel</b>            |                            |               |             |
| Pre-menopausis                             | 285                        | 0,64          | 0,40...1    |
| Post-menopausis                            | 254                        | 0,72          | 0,47...1,12 |

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteronireseptor

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

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

### *Docetaxel Zentiva monoterapia*

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

Patsientidel, kelle ravi alküüлива ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel). Üldist elulemust (dotsetakseel 15 kuud versus doksorubitsiin 14 kuud,  $p = 0,38$ ) või ravitoime kestvust (dotsetakseel 27 nädalat versus doksorubitsiin 23 nädalat,  $p = 0,54$ ) mõjutamata andis dotsetakseel suurema ravile allumise protsendi (52% versus 37%,  $p = 0,01$ ) ning aeg ravitoime saabumiseni oli lühem (12 nädalat versus 23 nädalat,  $p = 0,007$ ). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedeliku retentsiooni tõttu samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardialese toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud kongestiivset südamepuudulikkust).

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

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

Avatud mitmekeskuselises juhuslikustatud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiana dotsetakseeli annuses 100 mg/m<sup>2</sup> 1-tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses 175 mg/m<sup>2</sup> 3-tunnise infusioonina. Mõlemas raviskeemis manustati ravimit iga 3 nädala järel.

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

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

### *Docetaxel Zentiva kombinatsioonis doksorubitsiiniga*

Doksorubitsiini (50 mg/m<sup>2</sup>) ja dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup>) kombinatsioon (AT raviharu) versus doksorubitsiini (60 mg/m<sup>2</sup>) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m<sup>2</sup>) kombinatsiooniga (AC raviharu) on läbi viidud üks suur juhuslikustatud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitteravitud metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati ühel päeval iga kolme nädala järel.

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva kombinatsioonis trastuzumabiga*

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

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva kombinatsioonis kapetsitabiiniga*

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva ja platiinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

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

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

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

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

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

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

#### Eesnäärmevähk

##### Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

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

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

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

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga 3 nädala järel, oli märgatavalt pikem elulemus, võrreldes nendega, keda raviti mitoksantrooniga. Dotsetakseeli kasutamisel üks kord nädalas ei olnud elulemuse pikenemine statistiliselt oluline, võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ja kontrollgrupis on kokku võetud järgnevas tabelis:

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

<sup>†</sup>Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

\*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

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

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

#### Metastaatiline hormoon tundlik eesnäärmevähk

##### *STAMPEDE uuring*

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust, manustatuna koos standardraviga (androgeen-deprivatsioonravi) kõrge riskiga, paikset levinud või metastaseerunud hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsientidele, hinnati juhuslikustatud mitmekeskesuselises mitme ravihaaraga mitmestaadiumilises uuringus ennenägematu II/III faasi uuringuplaani alusel (STAMPEDE – MRC PR08). Kokku 1776 meespatsienti jagati huvipakkuvatesse ravihaaradesse:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### CHAARTED uuring

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

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

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

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

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

| Tulemusnäitaja                                   | Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi | Ainult androgeen-deprivatsioonravi |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
| Patsientide arv                                  | 397                                        | 393                                |
| Üldise elulemuse mediaan (kuud)                  |                                            |                                    |
| Kõik patsiendid                                  | 57,6                                       | 44,0                               |
| 95% CI                                           | 49,1...72,8                                | 34,4...49,1                        |
| Riskitiheduste kohandatud suhe                   | 0,61                                       | --                                 |
| 95% CI                                           | (0,47...0,80)                              | --                                 |
| p-väärtus <sup>a</sup>                           | 0,0003                                     | --                                 |
| Progressioonivaba elulemuskestuse mediaan (kuud) | 19,8                                       | 11,6                               |
| 95% CI                                           | 16,7...22,8                                | 10,8...14,3                        |

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

<sup>a</sup> juhuni kulunud aja muutujad; kihitatud logaritmiline astaktest;

ravivastuse määra muutujad: Fisheri täpsustest

\*p-väärtus kirjeldaval eesmärgil

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

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

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

### Mao adenokartsinoom

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

## Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)  
Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringus (TAX 323). Sellesse uuringusse juhuslikustati 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tumori suuruse vähenemine ≥25%). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tumori suuruse vähenemine ≥ 25%). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguanuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda päevas, fraktsioonidevahelise intervalliga maksimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline resektioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravihaara patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli

5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravihaaras, võrreldes PF haaraga;  $p = 0,0042$  (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaani olles 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%,  $p = 0,0128$ . Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

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

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

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

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*\*Chi-ruut test

#### Elukvaliteedi näitajad

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

#### *Kliinilise kasu näitajad*

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

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)
- Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskeselises avatud juhuslikustatud uuringus (TAX324). Sellesse uuringusse juhuslikustati 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente, kellel kirurgilise ravi võimalikkus on väike ja patsiente kelle puhul eesmärgiks organsäästlikkus. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning organsäästlikkuse õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5–fluorouratsiil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioterapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> päevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5–fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) KRT-d. Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioon keemiaravi viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravihaara patsiendid 7 nädalat KRT-d. Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal 1-tunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades üks kord päevas fraktsioneerimist (2 Gy päevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguanumbriga 70...72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist resektsiooni võis teha igal ajal pärast KRT-d. Kõik dotsetakseeli sisaldava haara patsiendid said profülaktiliselt antibiootikume. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logrank test, p = 0,0058) dotsetakseeli sisaldavas ravihaaras, võrreldes PF haaraga OS mediaan vastavalt 70,6 versus 30,1 kuud), suremuse riski langusega 30% võrreldes PF (riskide suhe (HR) = 0,70, usaldusmäär (CI) = 0,54-0,90) üldise keskmise 41,9 kuulise jälgimisperioodiga. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas 29% võrra progressiooni või surma riski vähenemist ja keskmise PFS-i paranemist 22 kuu võrra (35,5 kuud TPF ja 13,1 kuud PF korral). See oli samuti statistiliselt oluline, HR 0,71; 95% CI 0,56-0,90; logrank test p = 0,004. Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

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

| Tulemusnäitaja | Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|----------------|--------------------------------------|-----------------------|
| ***p-väärtus   | 0,209                                |                       |

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

\* kohandamata logaritmiline astaktest

\*\* kohandamata logaritmiline astaktest, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

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

NA – ei ole kohaldatav

### Lapsed ja noorukid

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähahaigetel 20...115 mg/m<sup>2</sup> ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas 3-osalise farmakokineetilise mudeliga  $\alpha$ ,  $\beta$ , ja  $\gamma$  faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

### Jaotumine

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

### Eritumine

3 vähipatsiendil on läbi viidud uuring <sup>14</sup>C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt. Uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest aineksest. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja 3 vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit 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 farmakokineetilisi omadusi ei mõjutanud patsiendi vanus ega sugu.

#### Maksakahjustus

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

### *Vedelikupeetus*

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

### Kombinatsioonravi

#### *Doksorubitsiin*

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

#### *Kapetsitabiin*

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

#### *Tsisplatiin*

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

#### *Tsisplatiin ja 5 fluorouratsiil*

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

#### *Prednisoon ja deksametasoon*

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

#### *Prednisoon*

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüisorbaat 80  
Veevaba etanool  
Sidrunhape

### **6.2 Sobimatus**

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

### 6.3 Kõlblikkusaeg

#### Avamata viaal

2 aastat.

#### Pärast viaali avamist

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

#### Infusioonikotti lisatuna

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

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

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

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

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

7 ml läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal punase alumiiniumist sulguriga ja punakasvioletse plastikust rebitava kattega sisaldab 4 ml kontsentrati.

Üks viaal karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

Infusioonilahuse valmistamine

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

**Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb koheselt kasutada.

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

**Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

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

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

Segada infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

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

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb Docetaxel Zentiva infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/07/384/004

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. aprill 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

Üks vial 8 ml kontsentraadiga sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks kontsentraadi vial sisaldab 4 ml veevaba etanooli (3,16 g).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Rinnanäärmevähk

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

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

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

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

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

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

Docetaxel Zentiva kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga, koos prednisooni või prednisolooniga või ilma, on näidustatud metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsientide raviks.

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

#### Annustamine

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

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

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

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

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

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

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

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

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

#### Eesnäärmevähk

##### *Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk*

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

##### *Metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk*

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

#### Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1...3 tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5-fluorouratsiil 750 mg/m<sup>2</sup> päevas, manustatuna 5 päeva 24 tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korratakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G-CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt Annuse korrigeerimine ravi käigus).

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

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

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

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

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

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

##### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

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

##### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

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

##### Kombinatsioon kapetsitabiiniga

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

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

##### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

| Toksilisus             | Annuse kohandamine                                                                                            |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. raskusastme diarröa | Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra.<br>Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra. |

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

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

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

#### Patsientide erirühmad

##### Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetilistele andmetele tuginedes soovitatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m<sup>2</sup> saavatele patsientidele, kellel on suurenenud nii transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) enam kui 1,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (ULN) kui ka alkaalne fosfataas enam kui 2,5-kordne ULN, dotsetakseeli annust 75 mg/m<sup>2</sup> (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele seerumi bilirubiinisaldusega > ULN ja/või ALAT ja ASAT > 3,5 korda suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN, mistõttu ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

##### Lapsed ja noorukid

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

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

##### Eakad

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

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

##### Manustamisviis

Ravimiparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

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

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

##### Hematoloogia

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

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

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

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

##### Seedetrakti reaktsioonid

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

##### Ülitundlikkusreaktsioonid

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

## Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset nahaerüteemi jäsemetel (peopesad ja jalatallad) ja turset järgneva deskvamatsiooniga. On teatatud tõsistest sümptomitest nagu lööve koos järgneva deskvamatsiooniga, mistõttu tuli ravi dotsetakseeliga katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

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

## Vedelikupeetus

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

## Respiratoorsed häired

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

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

## Maksakahjustusega patsiendid

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

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

## Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

## Närvisüsteem

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

## Kardiaalne toksilisus

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

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

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

Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame seisundit.

## Silma kahjustused

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

## Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

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

## Muud

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

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

## Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

### Komplitseerunud neutropeenia

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

### Gastrointestinaalsed reaktsioonid

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

### Südame paispuudulikkus

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

#### Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

#### Eakad

##### *Hoiatused rinnanäärmevähi adjuvantravi korral*

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

##### *Hoiatused kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral*

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

##### *Hoiatused hormoontundliku eesnäärmevähi korral*

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

##### *Hoiatused mao adenokartsinoomi korral*

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

#### Abiained

See ravim sisaldab 50 mahu% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 3,16 g veevaba etanooli viaalis, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile.

Kahjulik alkoholismiprobleemidega isikutele.

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

Arvestada võimalike toimetega kesknärvisüsteemile.

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

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

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

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

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

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

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

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

##### Rasedus

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

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

##### Imetamine

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

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustusetel

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

- 1312 ja 121 patsiendi monoterapiaga dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m<sup>2</sup> ja 75 mg/m<sup>2</sup>,
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubiiniga,
- 406 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga,
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastuzumabiga,
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga,
- 332 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (TAX327); esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähud),
- 1276 patsiendi (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805) kombinatsioonravil dotsetakseeli, doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on andmed kliiniliselt oluliste raviga seotud kõrvalnähtude kohta),
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendi (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti uuringu II faasi osas) kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed),
- 174 ja 251 pea ja kaela piirkonna vähiga patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed),
- 545 patsiendi ravil dotsetakseeliga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja androgeen-deprivatsioonraviga (STAMPEDE uuring).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste (G3), 3...4. raskusaste = 3./4. aste (G3/4), 4. raskusaste = 4. aste (G4)) COSTART ja MedRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aegajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

Kõrvalnähud, mis tekkisid dotsetakseeliga 6 ravitsükli vältel kombinatsioonis androgeenide deprivatsiooniga koos prednisooni või prednisolooniga (STAMPEDE uuring) ning mille sagedus oli

vähemalt 2% kõrgem kui kontrollrühmas, on esitatud raskusastmete kaupa vastavalt kõrvalnähtude terminoloogiliste üldkriteeriumite (CTCAE) määratlusele.

Dotsetakseelil on sageli täheldatud järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid.

#### Immuunsüsteemi häired

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

#### Närvisüsteemi häired

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

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

#### Kõrvaltoimete tabel rünnanäärmevähi monoteeraapia korral Docetaxel Zentiva'ga 100 mg/m<sup>2</sup>

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

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Docetaxel Zentiva 100 mg/ m<sup>2</sup> monoterapia korral

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

*Närvisüsteemi häired*

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

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

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

#### Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapiaga korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>

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

#### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubitsiiniga

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed    | Sagedased kõrvaltoimed | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 7,8%) |                        |                                 |

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

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga  
annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja tsisplatiiniga

| MedDRA<br>organsüsteemi klass       | Väga sagedased<br>kõrvaltoimed    | Sagedased<br>kõrvaltoimed | Aeg-ajalt esinenud<br>kõrvaltoimed |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Infektsioonid ja<br>infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste:<br>5,7%) |                           |                                    |

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Docetaxel Zentiva'ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

*Südame häired*

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

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

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

| MedDRA organsüsteemi klass                       | Väga sagedased kõrvaltoimed                                                                                                              | Sagedased kõrvaltoimed                                                                  |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)                                                                                                           |                                                                                         |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Neutropeenia (3./4. aste: 32%);<br>Aneemia (3./4. aste: 4,9%)                                                                            | Trombotsütopeenia (3./4. aste: 0,6%);<br>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%);<br>Düsgeusia (3./4. aste: 0%)                                                       | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%)                                        |
| Silma kahjustused                                |                                                                                                                                          | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0,6%)                                              |
| Südame häired                                    |                                                                                                                                          | Vasaku vatsakese funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)                                  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                                                                                                                                          | Ninaverejooks (3./4. aste: 0%);<br>Düspnoe (3./4. aste: 0,6%);<br>Köha (3./4. aste: 0%) |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 2,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 1,2%);<br>Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 1,2%) |                                                                                         |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia;<br>Küünte kahjustus (mitte tõsine)                                                                                           | Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);                                                |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                          | Artralgia (3./4. aste: 0,3%);<br>Müalgia (3./4. aste: 0,3%)                             |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Väsimus (3./4. aste: 3,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)                                                                              |                                                                                         |

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

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

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

<sup>a</sup>GETUG AFU15 uuringus

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Docetaxel Zentiva<sup>®</sup> ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed                                                                                                                       | Sagedased kõrvaltoimed                            | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed                                                               |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 2,4%);<br>Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)                                                                 |                                                   |                                                                                               |
| Vere ja lümfisüsteemi häired     | Aneemia (3./4. aste: 3%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%);<br>Febrilne 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%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)                                                             | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%); | Minestamine (3./4. aste: 0%);<br>Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%);<br>Unisus (3./4. aste: 0%) |
| Silma kahjustused                | Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)                                                                                                                  | Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);        |                                                                                               |
| Südame häired                    |                                                                                                                                                   | Arütmia (3./4. aste: 0,2%)                        | Südame paispuudulikkus                                                                        |

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

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

#### Närvisüsteemi häired

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

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

### *Südame häired*

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

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

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

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Uuringus TAX316 teatati alopeetsia püsimisest jälgimisperioodil, pärast keemiaravi lõppu 687 patsiendil 744-st (92,3%) TAC ravihaaras ja 645 patsiendil 736-st (87,6%) FAC ravihaaras.

Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati jätkuvat alopeetsiat 29 patsiendil (3,9%) TAC ravihaaras ja 16 patsiendil (2,2%) FAC ravihaaras.

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

### *Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired*

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

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

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

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

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

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

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

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

#### Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

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

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

#### Neutropeenilised tüsistused

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Docetaxel Zentiva'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b> | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>                                                                                                     | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>                                                        |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 11,7%)                                                                                        |                                                                                      |
| Vere ja lümfisüsteemi häired      | Aneemia (3./4. aste: 20,9%);<br>Neutropeeniat (3./4. aste: 83,2%);<br>Trombotsütopeeniat (3./4. aste: 8,8%);<br>Febrilne neutropeeniat |                                                                                      |
| Immuunsüsteemi häired             | Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)                                                                                                       |                                                                                      |
| Ainevahetus- ja toitumishäired    | Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)                                                                                                          |                                                                                      |
| Närvisüsteemi häired              | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)                                                                                    | Pearinglus (3./4. aste: 2,3%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%) |
| Silma kahjustused                 |                                                                                                                                        | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0%)                                             |
| Kõrva ja labürindi kahjustused    |                                                                                                                                        | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)                                                  |

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

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

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

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

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

- 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: 6,3%);<br>Neutropeeniline infektsioon                                           |                                 |                                 |
| Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                                                                                          | Kasvaja valu (3./4. aste: 0,6%) |                                 |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                                                    | Neutropeenია (3./4. aste: 76,3%);<br>Aneemia (3./4. aste: 9,2%);<br>Trombotsütopeenია (3./4. aste: 5,2%) | Febriilne neutropeenია          |                                 |
| Immuunsüsteemi häired                                                           |                                                                                                          | Ülitundlikkus (mitte tõsine)    |                                 |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                                                  | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)                                                                             |                                 |                                 |

| <b>MedDRA<br/>organsüsteemi klass</b>               | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                     | <b>Sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                                               | <b>Aeg-ajalt esinevad<br/>kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Närvisüsteemi häired                                | Düsgeusia/Parosmia;<br>Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste:<br>0,6%);                                                          | Pearinglus                                                                                                                                                      |                                            |
| Silma kahjustused                                   |                                                                                                                                            | Suurenenud<br>pisaraeritus;<br>Konjunktiviit                                                                                                                    |                                            |
| Kõrva ja labürindi<br>kahjustused                   |                                                                                                                                            | Kuulmise kahjustus                                                                                                                                              |                                            |
| Südame häired                                       |                                                                                                                                            | Müokardi isheemia<br>(3./4. aste: 1,7%)                                                                                                                         | Arütmia (3./4. aste:<br>0,6%)              |
| Vaskulaarsed häired                                 |                                                                                                                                            | Venoossed häired<br>(3./4. aste: 0,6%)                                                                                                                          |                                            |
| Seedetrakti häired                                  | Iiveldus (3./4. aste:<br>0,6%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>2,9%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 0,6%) | Kõhukinnisus;<br>Ösofagiit/düsfaagia/od<br>ünofaagia (3./4.<br>aste:0,6%);<br>Kõhuvalu;<br>Düspepsia;<br>Gastrointestinaalne<br>verejooks (3./4. aste:<br>0,6%) |                                            |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                  | Alopeetsia (3./4. aste:<br>10,9%)                                                                                                          | Sügelev lööve;<br>Naha kuivus;<br>Naha eksfoliatsioon<br>(3./4. aste: 0,6%)                                                                                     |                                            |
| Lihaste, luustiku ja<br>sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                            | Müalgia (3./4. aste:<br>0,6%)                                                                                                                                   |                                            |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid | Letargia (3./4. aste:<br>3,4%);<br>Püreeksia (3./4.aste:<br>0,6%);<br>Vedelikupeetus;<br>Ödeem                                             |                                                                                                                                                                 |                                            |
| Uuringud                                            |                                                                                                                                            | Kehakaalu tõus                                                                                                                                                  |                                            |

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)

| <b>MedDRA<br/>organsüsteemi klass</b>                                                   | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>                                                                                                        | <b>Sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinevad<br/>kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| Infektsioonid ja<br>infestatsioonid                                                     | Infektsioon (3./4. aste:<br>3,6%)                                                                                                             | Neutropeeniline<br>infektsioon     |                                            |
| Hea-, pahaloomulised<br>ja täpsustamata<br>kasvajad (sealhulgas<br>tsüstid ja polüübid) |                                                                                                                                               | Kasvaja valu (3./4.<br>aste: 1,2%) |                                            |
| Vere ja lümfisüsteemi<br>häired                                                         | Neutropeenia (3./4.<br>aste: 83,5%);<br>Aneemia (3./4. aste:<br>12,4%);<br>Trombotsütopeenia<br>(3./4. aste: 4,0%);<br>Febriilne neutropeenia |                                    |                                            |

| MedDRA<br>organsüsteemi klass                       | Väga sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                                                                                                                                                    | Sagedased<br>kõrvaltoimed                                                                                                                    | Aeg-ajalt esinevad<br>kõrvaltoimed |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Immuunsüsteemi<br>häired                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                              | Ülitundlikkus                      |
| Ainevahetus- ja<br>toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste:<br>12,0%)                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                              |                                    |
| Närvisüsteemi häired                                | Düsgeusia/Parosmia<br>(3./4. aste 0,4%);<br>Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste:<br>1,2%);                                                                                                                                            | Pearinglus (3./4. aste<br>2,0%);<br>Perifeerne motoorne<br>neuropaatia (3./4. aste<br>0,4%);                                                 |                                    |
| Silma kahjustused                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   | Suurenenud<br>pisaraeritus                                                                                                                   | Konjunktiviit                      |
| Kõrva ja labürindi<br>kahjustused                   | Kuulmise kahjustus<br>(3./4. aste: 1,2%)                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                              |                                    |
| Südame häired                                       |                                                                                                                                                                                                                                                   | Arütmia (3./4. aste:<br>2,0%)                                                                                                                | Müokardi isheemia                  |
| Vaskulaarsed häired                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                              | Venoossed häired                   |
| Seedetrakti häired                                  | Iiveldus (3./4. aste:<br>13,9%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>20,7%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 8,4%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>6,8%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/<br>odünofaagia (3./4.<br>aste:12,0%);<br>Kõhukinnisus (3./4.<br>aste: 0,4%) | Düspepsia (3./4. aste:<br>0,8%);<br>Gastrointestinaalne<br>valu (3./4. aste: 1,2%)<br>Gastrointestinaalne<br>verejooks (3./4. aste:<br>0,4%) |                                    |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                  | Alopeetsia (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Sügelev lööve                                                                                                                                                                                                | Naha kuivus;<br>Ketendus                                                                                                                     |                                    |
| Lihaste, luustiku ja<br>sidekoe kahjustused         |                                                                                                                                                                                                                                                   | Müalgia (3./4. aste:<br>0,4%)                                                                                                                |                                    |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid | Letargia (3./4. aste:<br>4,0%);<br>Püreeksia (3./4. aste:<br>3,6%);<br>Vedelikupeetus (3./4.<br>aste: 1,2%);<br>Ödeem (3./4. aste:<br>1,2%)                                                                                                       |                                                                                                                                              |                                    |
| Uuringud                                            | Kehakaalu langus                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                              | Kehakaalu tõus                     |

#### Turuletulekujärgne kogemus

##### *Hea- ja pahaloolumulised kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)*

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

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

#### *Immuunsüsteemi häired*

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

#### *Närvisüsteemi häired*

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

#### *Silma kahjustused*

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

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

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

#### *Südame häired:*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

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

#### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

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

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

#### *Seedetrakti häired*

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

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

Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

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

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

### *Neerude ja kuseteede häired*

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

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

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

### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

Teatatud on elektrolüütide tasakaaluhäire juhtudest. Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seoses dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga. On täheldatud hüpokaleemiat, hüpomagneesemiat ja hüpokaltseemiat, tavaliselt seoses seedetrakti häiretega ja eriti kõhulahtisusega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: taksaanid, ATC kood: L01CD 02

#### Toimemehhanism

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

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

#### Farmakodünaamilised toimed

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese kasvajakude suhtes ning samuti inimese värskest väljalõigatud kasvajakude suhtes klonogeensetes proovides. Dotsetakseel saavutab kõrge rakusisese kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mida iseloomustab kõrge p-glükoproteiin, mis on kodeeritud mitmete ravimite resistentsuse geeni poolt. *In vivo* on

dotsetakseel rakutsüklist sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvjavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kauglearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

## Kliiniline efektiivsus ja toimed

### Rinnanäärme vähk

*Docetaxel Zentiva kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi*

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

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

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

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

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

| Patsientide alarühm          | Patsientide arv | Haigusvaba elulemus |             |        | Üldine elulemus |             |        |
|------------------------------|-----------------|---------------------|-------------|--------|-----------------|-------------|--------|
|                              |                 | Riskide suhe*       | 95% CI      | p =    | Riskide suhe*   | 95% CI      | p =    |
| <b>Lümfisõlmede haaratus</b> |                 |                     |             |        |                 |             |        |
| Üldine                       | 745             | 0,80                | 0,68...0,93 | 0,0043 | 0,74            | 0,61...0,90 | 0,0020 |
| 1-3                          | 467             | 0,72                | 0,58...0,91 | 0,0047 | 0,62            | 0,46...0,82 | 0,0008 |
| 4+                           | 278             | 0,87                | 0,70...1,09 | 0,2290 | 0,87            | 0,67...1,12 | 0,2746 |

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

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

Mitmekeskuselise avatud juhuslikustatud uuringu andmed toetavad Docetaxel Zentiva kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.

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

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

| Patsientide alarühm                        | Haigusvaba elulemus        |               |             |
|--------------------------------------------|----------------------------|---------------|-------------|
|                                            | Patsientide arv TAC rühmas | Riskide suhe* | 95% CI      |
| Üldine                                     | 539                        | 0,68          | 0,49...0,93 |
| <b>1. vanusekategooria</b>                 |                            |               |             |
| <50 aastat                                 | 260                        | 0,67          | 0,43...1,05 |
| ≥50 aastat                                 | 279                        | 0,67          | 0,43...1,05 |
| <b>2. vanusekategooria</b>                 |                            |               |             |
| <35 aastat                                 | 42                         | 0,31          | 0,11...0,89 |
| ≥35 aastat                                 | 497                        | 0,73          | 0,52...1,01 |
| <b>Hormonaalne retseptorstaatus</b>        |                            |               |             |
| Negatiivne                                 | 195                        | 0,7           | 0,45...1,1  |
| Positiivne                                 | 344                        | 0,62          | 0,4...0,97  |
| <b>Tuumori suurus</b>                      |                            |               |             |
| ≤2 cm                                      | 285                        | 0,69          | 0,43...1,1  |
| >2 cm                                      | 254                        | 0,68          | 0,45...1,04 |
| <b>Histoloogiline diferentseerumisaste</b> |                            |               |             |
| 1. aste (sh need, keda ei hinnatud)        | 64                         | 0,79          | 0,24...2,6  |
| 2. aste                                    | 216                        | 0,77          | 0,46...1,3  |
| 3. aste                                    | 259                        | 0,59          | 0,39...0,9  |
| <b>Seisund menopausi alusel</b>            |                            |               |             |
| Pre-menopausis                             | 285                        | 0,64          | 0,40...1    |
| Post-menopausis                            | 254                        | 0,72          | 0,47...1,12 |

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteronireseptor

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

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

### *Docetaxel Zentiva monoterapia*

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

Patsientidel, kelle ravi alküüliva ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel). Üldist elulemust (dotsetakseel 15 kuud versus doksorubitsiin 14 kuud,  $p = 0,38$ ) või ravitoime kestvust (dotsetakseel 27 nädalat versus doksorubitsiin 23 nädalat,  $p = 0,54$ ) mõjutamata andis dotsetakseel suurema ravile allumise protsendi (52% versus 37%,  $p = 0,01$ ) ning aeg ravitoime saabumiseni oli lühem (12 nädalat versus 23 nädalat,  $p = 0,007$ ). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedeliku retentsiooni tõttu samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardiale toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud kongestiivset südamepuudulikkust).

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

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

Avatud mitmekeskuselises juhuslikustatud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiana dotsetakseeli annuses 100 mg/m<sup>2</sup> 1-tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses 175 mg/m<sup>2</sup> 3-tunnise infusioonina. Mõlemas raviskeemis manustati ravimit iga 3 nädala järel.

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

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

### *Docetaxel Zentiva kombinatsioonis doksorubitsiiniga*

Doksorubitsiini (50 mg/m<sup>2</sup>) ja dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup>) kombinatsioon (AT raviharu) versus doksorubitsiini (60 mg/m<sup>2</sup>) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m<sup>2</sup>) kombinatsiooniga (AC raviharu) on läbi viidud üks suur juhuslikustatud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitteravitud metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati ühel päeval iga kolme nädala järel.

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva kombinatsioonis trastuzumabiga*

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

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva kombinatsioonis kapetsitabiiniga*

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva ja platiinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

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

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

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

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

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

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

#### Eesnäärmevähk

##### Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

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

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

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

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga 3 nädala järel, oli märgatavalt pikem elulemus, võrreldes nendega, keda raviti mitoksantrooniga. Dotsetakseeli kasutamisel üks kord nädalas ei olnud elulemuse pikenemine statistiliselt oluline, võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ja kontrollgrupis on kokku võetud järgnevas tabelis:

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

<sup>†</sup>Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

\*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

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

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

#### Metastaatiline hormoon tundlik eesnäärmevähk

##### *STAMPEDE uuring*

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust, manustatuna koos standardraviga (androgeen-deprivatsioonravi) kõrge riskiga, paikset levinud või metastaseerunud hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsientidele, hinnati juhuslikustatud mitmekeskuselises mitme ravihaaraga mitmestaadiumilises uuringus ennenägematu II/III faasi uuringuplaani alusel (STAMPEDE – MRC PR08). Kokku 1776 meespatsienti jagati huvipakkuvatesse ravihaaradesse:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### CHAARTED uuring

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

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

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

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

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

| Tulemusnäitaja                                   | Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi | Ainult androgeen-deprivatsioonravi |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
| Patsientide arv                                  | 397                                        | 393                                |
| Üldise elulemuse mediaan (kuud)                  |                                            |                                    |
| Kõik patsiendid                                  | 57,6                                       | 44,0                               |
| 95% CI                                           | 49,1...72,8                                | 34,4...49,1                        |
| Riskitiheduste kohandatud suhe                   | 0,61                                       | --                                 |
| 95% CI                                           | (0,47...0,80)                              | --                                 |
| p-väärtus <sup>a</sup>                           | 0,0003                                     | --                                 |
| Progressioonivaba elulemuskestuse mediaan (kuud) | 19,8                                       | 11,6                               |
| 95% CI                                           | 16,7...22,8                                | 10,8...14,3                        |

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

<sup>a</sup> juhuni kulunud aja muutujad; kihitatud logaritmiline astaktest;

ravivastuse määra muutujad: Fisheri täpsustest

\*p-väärtus kirjeldaval eesmärgil

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

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

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

### Mao adenokartsinoom

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

## Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)  
Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringus (TAX 323). Sellesse uuringusse juhuslikustati 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine ≥25%). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine ≥ 25%). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguanuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda päevas, fraktsioonidevahelise intervalliga maksimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline resektatsioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravihaara patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli

5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravihaaras, võrreldes PF haaraga;  $p = 0,0042$  (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaani olles 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%,  $p = 0,0128$ . Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

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

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

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

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*\*Chi-ruut test

#### Elukvaliteedi näitajad

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

#### Kliinilise kasu näitajad

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

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)
- Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud juhuslikustatud uuringus (TAX324). Sellesse uuringusse juhuslikustati 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente, kellel kirurgilise ravi võimalikkus on väike ja patsiente kelle puhul eesmärgiks organsäästlikkus. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning organsäästlikkuse õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5–fluorouratsiil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioterapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> päevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5–fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) KRT-d. Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioon keemiaravi viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravihaara patsiendid 7 nädalat KRT-d. Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal 1-tunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades üks kord päevas fraktsioneerimist (2 Gy päevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguanumbriga 70...72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist resektsiooni võis teha igal ajal pärast KRT-d. Kõik dotsetakseeli sisaldava haara patsiendid said profülaktiliselt antibiootikume. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logrank test, p = 0,0058) dotsetakseeli sisaldavas ravihaaras, võrreldes PF haaraga OS mediaan vastavalt 70,6 versus 30,1 kuud), suremuse riski langusega 30% võrreldes PF (riskide suhe (HR) = 0,70, usaldusmäär (CI) = 0,54-0,90) üldise keskmise 41,9 kuulise jälgimisperioodiga. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas 29% võrra progressiooni või surma riski vähenemist ja keskmise PFS-i paranemist 22 kuu võrra (35,5 kuud TPF ja 13,1 kuud PF korral). See oli samuti statistiliselt oluline, HR 0,71; 95% CI 0,56-0,90; logrank test p = 0,004. Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

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

| Tulemusnäitaja | Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|----------------|--------------------------------------|-----------------------|
| ***p-väärtus   | 0,209                                |                       |

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

\* kohandamata logaritmiline astaktest

\*\* kohandamata logaritmiline astaktest, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

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

NA – ei ole kohaldatav

### Lapsed ja noorukid

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähahaigetel 20...115 mg/m<sup>2</sup> ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas 3-osalise farmakokineetilise mudeliga  $\alpha$ ,  $\beta$ , ja  $\gamma$  faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

### Jaotumine

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

### Eritumine

3 vähipatsiendil on läbi viidud uuring <sup>14</sup>C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt. Uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest aineksest. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja 3 vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit muutumatul kujul.

### Eritühmad

#### *Vanus ja sugu*

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

#### *Maksakahjustus*

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

### *Vedelikupeetus*

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

### Kombinatsioonravi

#### *Doksorubitsiin*

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

#### *Kapetsitabiin*

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

#### *Tsisplatiin*

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

#### *Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil*

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

#### *Prednisoon ja deksametasoon*

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

#### *Prednisoon*

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüisorbaat 80  
Veevaba etanool  
Sidrunhape

### **6.2 Sobimatus**

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

### 6.3 Kõlblikusaeg

#### Avamata viaal

3 aastat.

#### Pärast viaali avamist

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

#### Infusioonikotti lisatuna

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning ravimpreparaat tuleb kohe kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

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

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

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

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 ml läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal sinise alumiiniumist sulguriga ja sinise plastikust rebitava kattega sisaldab 8 ml kontsentraati.

Üks viaal karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

Infusioonilahuse valmistamine

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

**Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb koheselt kasutada.

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

**Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

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

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

Segada infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

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

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb Docetaxel Zentiva infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/07/384/005

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. aprill 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2012

## **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 vastutava tootja nimi ja aadress

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa

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

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

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

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

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

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

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

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada 31. oktoobriks 2019.

Ravimil on müügiluba lõppenud

### **III LISA**

#### **PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP/Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat  
*Docetaxelum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.

Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

### 3. ABIAINED

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

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

**Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

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

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**TSÜTOTOKSILINE**

Kasutada tsütotoksiliste ainete manustamises kogenud arsti järelevalve all

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/07/384/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

Ei kohaldata

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata

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

**VIAALI ETIKETT/Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml**

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

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml steriilne kontsentraat  
*Docetaxelum*  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

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

**6. MUU**

Sisaldab veevaba etanooli (vt infoleht)

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP/Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat  
*Docetaxelum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.

Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

### 3. ABIAINED

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

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

**Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

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

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**TSÜTOTOKSILINE**

Kasutada tsütotoksiliste ainete manustamises kogenud arsti järelevalve all

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/07/384/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

**VIAALI ETIKETT/Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml**

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

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml steriilne kontsentraat  
*Docetaxelum*  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

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

**6. MUU**

Sisaldab veevaba etanooli (vt infoleht)

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP/Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsioon  
*Docetaxelum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentrati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.

Üks vial 8 ml kontsentradiiga sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

### 3. ABIAINED

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

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon  
1 vial

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

**Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

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

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

Kasutada tsütotoksiliste ainete manustamises kogenud arsti järelevalve all

### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/07/384/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata

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

**VIAALI ETIKETT/Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml**

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

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml steriilne kontsentraat  
*Docetaxelum*  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

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

**6. MUU**

Sisaldab veevaba etanooli (vt infoleht)

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, 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 Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Zentiva kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Docetaxel Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi nimi on Docetaxel Zentiva. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Zentiva rinnanäärmevähi, kopsuvähi erivormi (mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Zentiva manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Docetaxel Zentiva manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Zentiva manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

#### 2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Zentiva kasutamist

##### Ärge kasutage Docetaxel Zentiva't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või Docetaxel Zentiva mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes.
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- kui teil on raske maksahaigus.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Iga kord enne ravi algust Docetaxel Zentiva'ga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on Docetaxel Zentiva manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil on kõhuvalu või valulikkus, kõhulahtisus, verejooks pärakust, veri väljaheites või palavik. Need sümptomid võivad olla seedetrakti tõsise kahjustuse esmased nähud, mis võib lõppeda surmaga. Teie arst peab neid kohe ravima.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on eelneva ravi ajal paklitakseeliga olnud allergiline reaktsioon.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on probleeme südamega.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne Docetaxel Zentiva manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast Docetaxel Zentiva manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärted turses või kaalutõus), mis võivad ilmneda pärast Docetaxel Zentiva infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

Seoses Docetaxel Zentiva'ga on teatatud sellistest rasketest nahaprobleemidest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos.

- Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi sümptomiteks võivad olla villid, ketendus või veritsus naha mis tahes osas (kaasa arvatud huuled, silmad, suu, nina, suguelundid, käed või jalad) koos lööbega või ilma. Teil võivad samal ajal olla ka gripilaadsed sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad või lihasvalud.
- Ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi sümptomiteks võivad olla punetav, ketendav laialtlevinud lööve koos muhkudega tursunud naha all (kaasa arvatud nahavoldid, kehatüvi ja ülajäsemed) ning villidega, millega kaasneb palavik.

Kui teil tekivad rasked nahareaktsioonid või mõni ülalloetletud reaktsioonidest, pöörduge kohe oma arsti või tervishoiutöötaja poole.

Docetaxel Zentiva sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile kui teil on sõltuvus alkoholist, epilepsia või maksakahjustus. Vaata ka lõik „Docetaxel Zentiva sisaldab etanooli (alkoholi)“ allpool.

## Muud ravimid ja Docetaxel Zentiva

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest Docetaxel Zentiva või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Zentiva't EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest Docetaxel Zentiva võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest kohe oma arsti informeerida.

Ravi ajal Docetaxel Zentiva'ga ei tohi te last rinnapiimaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi Docetaxel Zentiva'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**

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Te võite kogeda ravimi kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed). Ärge juhtige autot ega käsitsege mis tahes tööriistu või masinaid enne oma arsti, meditsiiniõe või haiglaapteekri nõu pidamist, kui see juhtub.

## **Docetaxel Zentiva sisaldab etanooli (alkoholi).**

See ravim sisaldab 50 mahu% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 395 mg veevaba etanooli viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnapiimaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Selles ravimis sisalduv alkoholikogus võib mõjutada kesknärvisüsteemi (närvisüsteemi osa, kuhu kuuluvad peaaegu ja seljaaju).

## **3. Kuidas Docetaxel Zentiva't kasutada**

Docetaxel Zentiva't manustab teile tervishoiutöötaja.

### **Tavaline annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

### **Manustamismeetod ja manustamisviis**

Docetaxel Zentiva't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

### **Manustamissagedus**

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist Docetaxel Zentiva'le. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse

üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik teised ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses Docetaxel Zentiva ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu langus, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

Docetaxel Zentiva manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal võivad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Kui teil on olnud allergiline reaktsioon paklitakseeli suhtes, võib teil tekkida ka docetakseeli suhtes allergiline reaktsioon, mis võib olla raskem.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Öelge neile kohe, kui täheldate endal mõnda ülaloetletud toimet.

Docetaxel Zentiva infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage kohe oma arstile
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamikul juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma), mõnikord (sagedus teadmata) on täheldatud püsivat juuste väljalangemist

- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus,
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

**Sage** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse),
- veresuhkru tõus (suhkurtõbi),
- kaaliumi, kaltsiumi ja/või fosfaadisisalduse langus veres.

**Aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- verehüübed
- äge müeloidne leukeemia ja müelodüplastiline sündroom (verevähi liigid) võivad tekkida patsientidel, keda ravitakse dotsetakseeliga kombinatsioonis teatavate teiste vähivastaste ravimitega.

**Harv** (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- põletik käärsooles, peensooles, mis võib lõppeda surmaga (sagedus teadmata); soole mulgustumine (perforatsioon).

**Teadmata esinemissagedus** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- interstiitsiaalne 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 ja/või magneesiumi sisalduse vähenemine teie veres (elektrolüütide tasakaaluhäired),
- ventrikulaarne arütmia või ventrikulaarne tahhükardia (avaldub ebaregulaarse ja/või kiire südamerütmiga, raske hingelduse, pööratustunde ja/või minestamisena); mõned neist sümptomitest võivad olla tõsised; kui need tekivad, peate kohe teavitama oma arsti,
- süstekoha reaktsioonid eelmise reaktsiooni kohas,
- mitte-Hodgkini lümfoom (immuunsüsteemi kahjustav vähk) ja teised pahaloomulised kasvaja võivad tekkida patsientidel, keda ravitakse dotsetakseeliga kombinatsioonis teatavate teiste vähivastaste ravimitega.
- Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (villid, ketendus või veritsus koos lööbega või ilma naha mis tahes osas, kaasa arvatud huuled, silmad, suu, nina, suguelundid, käed või jalad. Teil võivad samal ajal olla ka gripilaadsed sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad või lihasvalud).

- Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (punetav, ketendav laialtlevinud lööve koos muhkudega tursunud naha all, kaasa arvatud nahavoltides, kehatüvel ja ülajäsemetel, ning villidega, millega kaasneb palavik).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Docetaxel Zentiva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Avamise järgselt tuleb viaali sisu koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Infusioonikotti lisamise järgselt tuleb ravim kasutada koheselt. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel ning tavaliselt ei ole see kauem kui 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas infusiooniks kuluv üks tund.

Nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis on näidatud kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

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 Zentiva sisaldab**

- Toimeaine on dotsetakseeli (trihüdraadina). Iga ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.
- Teised abiained on polüsorbaat 80, veevaba etanool (vt lõik 2) ja sidrunhape.

### **Kuidas Docetaxel Zentiva välja näeb ja pakendi sisu**

Docetaxel Zentiva infusioonilahuse kontsentrati on kahvatukollane või pruunikaskollane lahus.

Kontsentrati on saadaval 7 ml läbipaistvast, värvitust klaasist viaalis, millel on roheline alumiiniumist sulgur ja roheline plastikust rebitav kate.

Pakendis on üks viaal 1 ml kontsentradiga (20 mg dotsetakseeli).

**Müügiloa hoidja**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

**Tootja**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTUSJUHI**

*On oluline, et te enne Docetaxel Zentiva infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhise täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

### Soovitused ohutuks käsitlemiseks:

Dotsetakseel on kasvavavastane aine ja nii nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb neid käsitledes ja lahust valmistades olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Zentiva kontsentratsioon või infusioonilahus puutub nahaga kokku, peske seda koheselt ja hoolikalt seebi ja veega. Kui see puutub kokku limaskestadega, peske seda koheselt ja hoolikalt veega.

### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks:

#### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentratsioon ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mis sisaldub ainult 1 viaalis).**

**Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentratsioon ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentratsiooni viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentratsioonilahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentratsiooni kalibreeritud süstlasse, mis sobib 21G nõelaga.

#### **Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

- Süstige ühe süstena (ühekorraga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.
- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
- Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund). Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C. Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Zentiva infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

### Hävitamine:

Kõik vahendid, mida kasutatakse lahjendamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt standardprotseduurile. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, 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 Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Zentiva kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Docetaxel Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi nimi on Docetaxel Zentiva. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvaja vastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Zentiva rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi

(mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Zentiva manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Docetaxel Zentiva manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Zentiva manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerinud maovähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

#### 2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Zentiva kasutamist

##### Ärge kasutage Docetaxel Zentiva't

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või Docetaxel Zentiva mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes.
- Kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- Kui teil on raske maksahaigus.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Iga kord enne ravi algust Docetaxel Zentiva'ga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on Docetaxel Zentiva manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil on kõhuvalu või valulikkus, kõhulahtisus, verejooks pärakust, veri väljaheites või palavik. Need sümptomid võivad olla seedetrakti tõsise kahjustuse esmased nähud, mis võib lõppeda surmaga. Teie arst peab neid kohe ravima.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on eelneva ravi ajal paklitakseeliga olnud allergiline reaktsioon.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on probleeme südamega.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne Docetaxel Zentiva manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast Docetaxel Zentiva manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärtede turse või kaalutõus), mis võivad ilmneda pärast Docetaxel Zentiva infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

Seoses Docetaxel Zentiva'ga on teatatud sellistest rasketest nahaprobleemidest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos.

- Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi sümptomiteks võivad olla villid, ketendus või veritsus naha mis tahes osas (kaasa arvatud huuled, silmad, suu, nina, suguelundid, käed või jalad) koos lööbega või ilma. Teil võivad samal ajal olla ka gripilaadsed sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad või lihasvalud.
- Ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi sümptomiteks võivad olla punetav, ketendav laialtlevinud lööve koos muhkudega tursunud naha all (kaasa arvatud nahavoldid, kehatüvi ja ülajäsemed) ning villidega, millega kaasneb palavik.

Kui teil tekivad rasked nahareaktsioonid või mõni ülalloetletud reaktsioonidest, pöörduge kohe oma arsti või tervishoiutöötaja poole.

Docetaxel Zentiva sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile kui teil on sõltuvus alkoholist, epilepsia või maksakahjustus. Vaata ka lõik „Docetaxel Zentiva sisaldab etanooli (alkoholi)“ allpool.

## Muud ravimid ja Docetaxel Zentiva

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest Docetaxel Zentiva või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Zentiva't EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest Docetaxel Zentiva võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest kohe oma arsti informeerida.

Ravi ajal Docetaxel Zentiva'ga ei tohi te last rinnapiimaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi Docetaxel Zentiva'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**

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Te võite kogeda ravimi kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed). Ärge juhtige autot ega käsitsege mis tahes tööriistu või masinaid enne oma arsti, meditsiiniõe või haiglaapteekri nõu pidamist, kui see juhtub.

## **Docetaxel Zentiva sisaldab etanooli (alkoholi).**

See ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 1,58 g veevaba etanooli viaalis, mis vastab 40 ml õllele või 17 ml veinile.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnapiimaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Selles ravimis sisalduv alkoholikogus võib mõjutada kesknärvisüsteemi (närvisüsteemi osa, kuhu kuuluvad peaju ja seljaaju).

## **3. Kuidas Docetaxel Zentiva't kasutada**

Docetaxel Zentiva't manustab teile tervishoiutöötaja.

### **Tavaline annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

### **Manustamismeetod ja manustamisviis**

Docetaxel Zentiva't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

### **Manustamissagedus**

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist Docetaxel Zentiva'le. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse

üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik teised ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses Docetaxel Zentiva ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu langus, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

Docetaxel Zentiva manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal võivad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Kui teil on olnud allergiline reaktsioon paklitakseeli suhtes, võib teil tekkida ka dotsetakseeli suhtes allergiline reaktsioon, mis võib olla raskem.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Öelge neile kohe, kui täheldate endal mõnda ülaloetletud toimet.

Docetaxel Zentiva infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage kohe oma arstile
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamikul juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma), mõnikord (sagedus teadmata) on täheldatud püsivat juuste väljalangemist

- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus,
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

**Sage** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse),
- veresuhkru tõus (suhkurtõbi),
- kaaliumi, kaltsiumi ja/või fosfaadisisalduse langus veres.

**Aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- verehüübed
- äge müeloidne leukeemia ja müelodüplastiline sündroom (verevähi liigid) võivad tekkida patsientidel, keda ravitakse dotsetakseeliga kombinatsioonis teatavate teiste vähivastaste ravimitega.

**Harv** (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- põletik käärsooles, peensooles, mis võib lõppeda surmaga (sagedus teadmata); soole mulgustumine (perforatsioon).

**Teadmata esinemissagedus** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- interstiitsiaalne 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 ja/või magneesiumi sisalduse vähenemine teie veres (elektrolüütide tasakaaluhäired),
- ventrikulaarne arütmia või ventrikulaarne tahhükardia (avaldub ebaregulaarse ja/või kiire südamerütmiga, raske hingelduse, pööratustunde ja/või minestamisena); mõned neist sümptomitest võivad olla tõsised; kui need tekivad, peate kohe teavitama oma arsti,
- süstekoha reaktsioonid eelmise reaktsiooni kohas,
- mitte-Hodgkini lümfoom (immuunsüsteemi kahjustav vähk) ja teised pahaloomulised kasvaja võivad tekkida patsientidel, keda ravitakse dotsetakseeliga kombinatsioonis teatavate teiste vähivastaste ravimitega.
- Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (villid, ketendus või veritsus koos lööbega või ilma naha mis tahes osas, kaasa arvatud huuled, silmad, suu, nina, suguelundid, käed või jalad. Teil võivad samal ajal olla ka gripilaadsed sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad või lihasvalud).

- Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (punetav, ketendav laialtlevinud lööve koos muhkudega tursunud naha all, kaasa arvatud nahavoltides, kehatüvel ja ülajäsemetel, ning villidega, millega kaasneb palavik).
- 

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Docetaxel Zentiva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Avamise järgselt tuleb viaali sisu koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt seisukohalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Infusioonikotti lisamise järgselt tuleb ravim kasutada koheselt. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel ning tavaliselt ei ole see kauem kui 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas infusiooniks kuluv üks tund.

Nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis on näidatud kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on ülekuhlastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Docetaxel Zentiva sisaldab**

- Toimeaine on dotsetakseeli (trihüdraadina). Iga ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.
- Teised abiained on polüsorbaat 80, veevaba etanool (vt lõik 2) ja sidrunhape.

### **Kuidas Docetaxel Zentiva välja näeb ja pakendi sisu**

Docetaxel Zentiva infusioonilahuse kontsentrati on kahvatukollane või pruunikaskollane lahus.

Kontsentrati on saadaval 7 ml läbipaistvast, värvitust klaasist viaalis, millel on punakas-roosa alumiiniumist sulgur ja punakasvioletne plastikust rebitav kate.

Pakendis on üks viaal 4 ml kontsentradiga (80 mg dotsetakseeli).

**Müügiloa hoidja**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

**Tootja**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTUSJUHI**

*On oluline, et te enne Docetaxel Zentiva infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhise täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

### Soovitused ohutuks käsitlemiseks:

Dotsetakseel on kasvavavastane aine ja nii nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb neid käsitledes ja lahust valmistades olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Zentiva kontsentratsioon või infusioonilahus puutub nahaga kokku, peske seda koheselt ja hoolikalt seebi ja veega. Kui see puutub kokku limaskestadega, peske seda koheselt ja hoolikalt veega.

### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks:

#### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentratsioon ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mis sisaldub ainult 1 viaalis).**

**Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentratsioon ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutuses. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentratsiooni viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentratsioonil lahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentratsiooni kalibreeritud süstlasse, mis sobib 21G nõelaga.

#### **Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

- Süstige ühe süstena (ühekorraga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.
- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
- Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutuses. Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund). Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C. Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Zentiva infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

### Hävitamine:

Kõik vahendid, mida kasutatakse lahjendamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt standardprotseduurile. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Docetaxel Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Zentiva kasutamist
3. Kuidas Docetaxel Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Docetaxel Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Docetaxel Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi nimi on Docetaxel Zentiva. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoiidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Docetaxel Zentiva rinnanäärmevähi, kopsuvähi erivormi

(mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Docetaxel Zentiva manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Docetaxel Zentiva manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib Docetaxel Zentiva manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Docetaxel Zentiva kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

#### 2. Mida on vaja teada enne Docetaxel Zentiva kasutamist

##### Ärge kasutage Docetaxel Zentiva't

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või Docetaxel Zentiva mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes.
- Kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- Kui teil on raske maksahaigus.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Iga kord enne ravi algust Docetaxel Zentiva'ga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on Docetaxel Zentiva manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil on kõhuvalu või valulikkus, kõhulahtisus, verejooks pärakust, veri väljaheites või palavik. Need sümptomid võivad olla seedetrakti tõsise kahjustuse esmased nähud, mis võib lõppeda surmaga. Teie arst peab neid kohe ravima.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on eelneva ravi ajal paklitakseeliga olnud allergiline reaktsioon.

Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on probleeme südamega.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne Docetaxel Zentiva manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast Docetaxel Zentiva manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärtede turse või kaalutõus), mis võivad ilmneda pärast Docetaxel Zentiva infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

Seoses Docetaxel Zentiva'ga on teatatud sellistest rasketest nahaprobleemidest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos.

- Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi sümptomiteks võivad olla villid, ketendus või veritsus naha mis tahes osas (kaasa arvatud huuled, silmad, suu, nina, suguelundid, käed või jalad) koos lööbega või ilma. Teil võivad samal ajal olla ka gripilaadsed sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad või lihasvalud.
- Ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi sümptomiteks võivad olla punetav, ketendav laialtlevinud lööve koos muhkudega tursunud naha all (kaasa arvatud nahavoldid, kehatüvi ja ülajäsemed) ning villidega, millega kaasneb palavik.

Kui teil tekivad rasked nahareaktsioonid või mõni ülalloetletud reaktsioonidest, pöörduge kohe oma arsti või tervishoiutöötaja poole.

Docetaxel Zentiva sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile kui teil on sõltuvus alkoholist, epilepsia või maksakahjustus. Vaata ka lõik „Docetaxel Zentiva sisaldab etanooli (alkoholi)“ allpool.

## Muud ravimid ja Docetaxel Zentiva

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest Docetaxel Zentiva või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

Docetaxel Zentiva't EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest Docetaxel Zentiva võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest kohe oma arsti informeerida.

Ravi ajal Docetaxel Zentiva'ga ei tohi te last rinnapiimaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi Docetaxel Zentiva'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**

Selles ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Te võite kogeda ravimi kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed). Ärge juhtige autot ega käsitsege mis tahes tööriistu või masinaid enne oma arsti, meditsiiniõe või haiglaapteekri nõu pidamist, kui see juhtub.

## **Docetaxel Zentiva sisaldab etanooli (alkohol).**

See ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 3,16 g veevaba etanooli viaalis, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnapiimaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Selles ravimis sisalduv alkoholikogus võib mõjutada kesknärvisüsteemi (närvisüsteemi osa, kuhu kuuluvad peaaegu ja seljaaju).

## **3. Kuidas Docetaxel Zentiva't kasutada**

Docetaxel Zentiva't manustab teile tervishoiutöötaja.

### **Tavaline annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

### **Manustamismeetod ja manustamisviis**

Docetaxel Zentiva't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

### **Manustamissagedus**

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist Docetaxel Zentiva'le. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse

üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

#### 4. Võimaliku kõrvaltoimed

Nagu kõik teised ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses Docetaxel Zentiva ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu langus, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

Docetaxel Zentiva manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal võivad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Kui teil on olnud allergiline reaktsioon paklitakseeli suhtes, võib teil tekkida ka docetakseeli suhtes allergiline reaktsioon, mis võib olla raskem.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Öelge neile kohe, kui täheldate endal mõnda ülaloetletud toimet.

Docetaxel Zentiva infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage kohe oma arstile
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamikul juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma); mõnikord (sagedus teadmata) on täheldatud püsivat juuste väljalangemist;

- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

**Sage** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse)
- veresuhkru tõus (suhkurtõbi)
- kaaliumi, kaltsiumi ja/või fosfaadisisalduse langus veres.

**Aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- verehüübed
- äge müeloidne leukeemia ja müelodüplastiline sündroom (verevähi liigid) võivad tekkida patsientidel, keda ravitakse dotsetakseeliga kombinatsioonis teatavate teiste vähivastaste ravimitega.

**Harv** (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- põletik käärsooles, peensooles, mis võib lõppeda surmaga (sagedus teadmata); soole mulgustumine (perforatsioon).

**Teadmata esinemissagedus** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- interstiitsiaalne 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 ja/või magneesiumi sisalduse vähenemine teie veres (elektrolüütide tasakaaluhäired),
- ventrikulaarne arütmia või ventrikulaarne tahhükardia (avaldub ebaregulaarse ja/või kiire südamerütmina, raske hingelduse, pööratustunde ja/või minestamisena); mõned neist sümptomitest võivad olla tõsised; kui need tekivad, peate kohe teavitama oma arsti,
- süstekoha reaktsioonid eelmise reaktsiooni kohas,
- mitte-Hodgkini lümfoom (immuunsüsteemi kahjustav vähk) ja teised pahaloomulised kasvaja võivad tekkida patsientidel, keda ravitakse dotsetakseeliga kombinatsioonis teatavate teiste vähivastaste ravimitega.
- Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (villid, ketendus või veritsus koos lööbega või ilma naha mis tahes osas, kaasa arvatud huuled, silmad, suu, nina, suguelundid, käed või jalad. Teil võivad samal ajal olla ka gripilaadsed sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad või lihasvalud).

- Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (punetav, ketendav laialtlevinud lööve koos muhkudega tursunud naha all, kaasa arvatud nahavoltides, kehatüvel ja ülajäsemetel, ning villidega, millega kaasneb palavik).

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Docetaxel Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Avamise järgselt tuleb viaali sisu kohe kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Infusioonikotti lisamise järgselt tuleb ravim kasutada kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutaja selle säilitamisaja ja tingimuste eest, mis tavaliselt on kuni 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas infusiooniks kuluv üks tund.

Nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus mitte-PVC kotis on tõestatud kuni 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

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 Zentiva sisaldab

- Toimeaine on dotsetakseeli (trihüdraadina). Iga ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.
- Teised abiained on polüsorbaat 80, veevaba etanool (vt lõik 2) ja sidrunhape.

### Kuidas Docetaxel Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Docetaxel Zentiva infusioonilahuse kontsentrati on kahvatukollane või pruunikaskollane lahus.

Kontsentrati on saadaval 15 ml läbipaistvast, värvitust klaasist viaalis, millel on sinine alumiiniumist sulgur ja sinine plastikust rebitav kate.

Pakendis on üks viaal 8 ml kontsentradiga (160 mg dotsetakseeli).

**Müügiloa hoidja**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

**Tootja**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTUSJUHIS**

*On oluline, et te enne Docetaxel Zentiva infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhise täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

### Soovitused ohutuks käsitlemiseks:

Dotsetakseel on kasvavavastane aine ja nii nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb neid käsitledes ja lahust valmistades olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Docetaxel Zentiva kontsentratsioon või infusioonilahus puutub nahaga kokku, peske seda koheselt ja hoolikalt seebi ja veega. Kui see puutub kokku limaskestadega, peske seda koheselt ja hoolikalt veega.

### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks:

#### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentratsioon ja lahusti), koos antud ravimiga (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mis sisaldub ainult 1 viaalis).**

**Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsioon ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutuses. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentratsiooni viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentratsioonil lahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentratsiooni kalibreeritud süstlasse, mis sobib 21G nõelaga.

#### **Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

- Süstige ühe süstena (ühekorraga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.
- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
- Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutuses. Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund). Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C. Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb Docetaxel Zentiva infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

### Hävitamine:

Kõik vahendid, mida kasutatakse lahjendamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt standardprotseduurile. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.