

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Taxespira 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat
Taxespira 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat
Taxespira 120 mg/6 ml infusioonilahuse kontsentraat
Taxespira 140 mg/7 ml infusioonilahuse kontsentraat
Taxespira 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

20 mg/1 ml

Üks 1 ml kontsentraadi viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

80 mg/4 ml

Üks 4 ml kontsentraadi viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

120 mg/6 ml

Üks 6 ml kontsentraadi viaal sisaldab 120 mg dotsetakseeli.

140 mg/7 ml

Üks 7 ml kontsentraadi viaal sisaldab 140 mg dotsetakseeli.

160 mg/8 ml

Üks 8 ml kontsentraadi viaal sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

20 mg/1 ml

Iga 1 ml kontsentraadi viaal sisaldab 0,5 ml veevaba etanooli (395 mg).

80 mg/4 ml

Iga 4 ml kontsentraadi viaal sisaldab 2 ml veevaba etanooli (1580 mg).

120 mg/6 ml

Iga 6 ml kontsentraadi viaal sisaldab 3 ml veevaba etanooli (2370 mg).

140 mg/7 ml

Iga 7 ml kontsentraadi viaal sisaldab 3,5 ml veevaba etanooli (2765 mg).

160 mg/8 ml

Iga 8 ml kontsentraadi viaal sisaldab 4 ml veevaba etanooli (3160 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Kontsentraat on kahvatukollane kuni pruunikaskollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Taxespira kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga on näidustatud patsientidel

- opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähki
- opereeritava lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähki adjuvantraviks.

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

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

Taxespira on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähki monoteraapiaks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Eelnev keemiaravi peab olema sisaldanud kas antratsükliini või alküülivat ainet.

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

Taxespira kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähki raviks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline keemiaravi on ebaõnnestunud. Eelnev ravi peab olema sisaldanud antratsükliini.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Taxespira on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähki raviks eelneva keemiaravi ebaõnnestumisel.

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

Eesnäärmevähk

Taxespira kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähki patsientide raviks.

Mao adenokartsinoom

Taxespira 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

Taxespira 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). 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).

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

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähi

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

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähi patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoteerapiana 100 mg/m^2 . Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses 75 mg/m^2 kombineerituna doksorubiiniga (50 mg/m^2).

Kombinatsioonravis trastuzumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 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 mg/m^2 iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m^2 kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala jooksul, millele järgneb 1–nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapiinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Mitteväikerakk-kopsuvähi

Varem keemiaravi mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses 75 mg/m^2 , millele koheselt järgneb tsisplatiin 75 mg/m^2 kestvusega 30...60 minutit. Eelneva platiinat sisaldanud keemiaravi ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m^2 monoteerapiana.

Eesnäärmevähi

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

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m^2 , manustatuna 1–tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m^2 , manustatuna 1...3–tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5-fluorouratsiil 750 mg/m^2 päevas, manustatuna 5 päeva 24–tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korraldatakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamiseks. Vajalik on G-CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekkemist (vt Annuste 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 ravi patsiendid TAX 323 ja TAX 324 uuringutes said profülaktiliselt antibiootikume.

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

Pea ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m^2 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m^2 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 750 mg/m^2 päevas viis päeva. Raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 4 tsüklit. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kiiritusravi.

- Induktsioonkemoteraapia, 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^2 1-tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin 100 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina 1000 mg/m^2 päevas 1. päevast 4. päevani. Seda raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 3 tsüklit. Pärast 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 $\geq 1500 \text{ rakku/mm}^3$.

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

Rinnanäärmevähi adjuvantravi

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

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m^2 dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madalseis eelmises ravitsüklis oli $< 25 000 \text{ rakku/mm}^3$ või patsientidel, kellel esines febriilset neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada 65 mg/m^2 -ni. Tsisplatiini annuse muutmise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioon kapetsitabiiniga

- Kapetsitabiini annuse muutmise kohta informatsiooni saamiseks vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui patsiendil tekib esimest korda 2. raskusastme kõrvaltoime, mis ei ole möödunud veel ka järgmise dotsetakseeli/kapetsitabiini manustamise ajaks, tuleb ravi edasi lükata, kuni

- kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ning jätkata 100% algannustega.
- Kui patsiendil tekib teist korda 2. raskusastme kõrvaltoime, või tekib esimest korda 3. raskusastme kõrvaltoime ükskõik mis ajal ravitsükli jooksul, tuleb ravi edasi lükata kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ning jätkata dotsetakseeliga annuses 55 mg/m².
- 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.

Kombinatsioon tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF manustamisele tekib febriilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m²-lt 60 mg/m²-le. Kui seejärel tekivad komplitseerunud neutropeenia episoodid, peab annust vähendama 60 mg/m²-lt 45 mg/m²-le. 4. raskusastme trombotsütopeenia korral peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m²-lt 60 mg/m²-le. Järgnevates tsüklites ei tohi dotsetakseeli manustada, kuni neutrofiilide arv on taastunud tasemele > 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv > 100 000 rakku/mm³. Nimetatud toksilisussnähtude püsimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

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

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

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

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

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetilistele andmetele tuginedes soovitatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² saavatele patsientidele, kellel on suurenenud nii transaminaaside aktiivsus (ALT ja/või AST) enam kui 1,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (ULN) kui ka alkaalne fosfataas enam kui 2,5-kordne ULN, dotsetakseeli annust 75 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele seerumi bilirubiinisaldusega > ULN ja/või ALT ja AST > 3,5 korra suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

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

Lapsed ja noorukid

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

Taxespira 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 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

Ravimipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Patsiendid, kellel ravieelselt on neutrofiilide arv < 1500 rakku/ mm^3 .

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 ≥ 1500 rakku/ mm^3 (vt lõik 4.2).

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

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

Patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), oli febriilse neutropeenia ja/või neutropeenilise infektsiooni tekkesagedus madalam, kui patsiendid said esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi TAC-

skeemi alusel, peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga, et vähendada tüsistunud neutropeenია (febrilne neutropeenია, pikaleveninud neutropeenია 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, sh raskemad ülitundlikkusreaktsioonid. Neid patsiente tuleb dotsetakseelravi alustamisel hoolikalt jälgida.

Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset nahaerüteemi jäsemetel (peopesad ja jalatallad) ja turset järgneva deskvamatsiooniga. On esinenud tõsiseid sümptomeid nagu lööve koos järgneva deskvamatsiooniga, mis põhjustas dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamise (vt lõik 4.2).

Vedelikupeetus

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

Respiratoorsed häired

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on > ULN ja/või ALT ja AST aktiivsus on > 3,5 korra kõrgem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus on > 6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohi neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALT või AST laboratoorne väärtus oli $> 1,5 \times \text{ULN}$, koos alkaalse fosfataasi väärtusega $> 2,5 \times \text{ULN}$ ja bilirubiini väärtusega $> 1 \times \text{ULN}$; nimetatud patsientide kohta ei saa anda soovitusi annuse vähendamiseks 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, sh ventrikulaarsest tahhükardiast (mõnikord surmaga lõppev) (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame seisundit.

Silma kahjustused

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

Muud

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

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Komplitseerunud neutropeenia

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

Gastrointestinaalsed reaktsioonid

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

Südame paispuudulikkus (CHF)

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).

Leukeemia

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

Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

Eakad

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

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

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

Abiained

20 mg/1 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 395 mg veevaba etanooli 1 ml viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile.

80 mg/4 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 1580 mg veevaba etanooli 4 ml viaalis, mis vastab 40 ml õllele või 17 ml veinile.

120 mg/6 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 2370 mg veevaba etanooli 6 ml viaalis, mis vastab 60 ml õllele või 25 ml veinile.

140 mg/7 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 2765 mg veevaba etanooli 7 ml viaalis, mis vastab 70 ml õllele või 29 ml veinile.

160 mg/8 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 3160 mg veevaba etanooli 8 ml viaalis, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile.

Ravim on kahjulik alkoholsõltuvusega patsientidele.

Sellega tuleb arvestada raseduse ja imetamise ajal, lastel ja kõrgriskirühma kuuluvatel patsientidel, nt maksahaiguse või epilepsia korral.

Arvestada võimalike toimetega kesknärvisüsteemile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Selles ravimpreparaadis sisalduv alkoholikogus võib muuta 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, kuna on märkimisväärne oht koostoimete tekkeks.

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suurened a metabolismi aeglustumise tõttu. Kui CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviiir, sakvinaaviir, 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, s.o 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, salitsülaat, 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. Dotsetakseeliga kombineerides oli karboplatiini kliirens ligikaudu 50% kõrgem varem karboplatiini monoterapia korral esinenust.

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 dotsetakseeli rasedatele naistele manustamine põhjustada lootekahjustusi. Seetõttu ei tohi dotsetakseeli raseduse ajal kasutada, välja arvatud 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 see eritub inimestel rinnapiima. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toimine dotsetakseelravi ajaks katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes oli dotsetakseelil genotoksiline toime ja dotsetakseel võib kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

Seetõttu soovatakse dotsetakseeliga ravitavatel meestel mitte eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi ning küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Selles ravimis sisalduv alkoholikogus ja ravimi kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsiente tuleb seetõttu hoiatada alkoholi koguse ja ravimi kõrvaltoimete võimaliku mõju osas autojuhtimisele või masinate käsitsemise 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 monoteraapial dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m² ja 75 mg/m².
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga.
- 406 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga.
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastuzumabiga.
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga.
- 332 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähtud).
- 1276 patsiendi (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805) kombinatsioonravil dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on andmed kliiniliselt olulistest raviga seotud kõrvalnähtude kohta).
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendi (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti uuringu II faasi osas) kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed).
- 174 ja 251 pea ja kaela piirkonna vähiga patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste (G3), 3...4. raskusaste = 3/4. aste (G3/4), 4. raskusaste = 4. aste (G4)) COSTART ja MedDRA termineid.

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoteraapia sagedasemateks kõrvaltoimeteks on: neutroopenia (mis on pöörduv ja mittekumulatiivne, mediaan madalaima väärtuseni oli 7 päeva ja tõsise neutroopenia (< 500 rakku/mm³) kestuse mediaan 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit,

diarröa ja astenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib suurendada dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

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

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevaid kõrvaltoimeid:

Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõni minut pärast dotsetakseeli infusiooni algust, olles tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini teatatud sümptomiteks on õhetus, lööve koos kihelusega või ilma, pitsitustunne rindkeres, seljavalu, düspnoe ja palavik või külmavärinad. Tõsiseid reaktsioone iseloomustas hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4)

Närvisüsteemi häired

Raske perifeerse neurotoksilisuse ilmnedes peab annust vähendama (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kergeid kuni mõõdukaid neurosensorseid häireid iseloomustavad paresteesia, düsesteesia või valu, sh põletustunne. Neuromotoorsetest sümptomitest esineb peamiselt nõrkust.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid olid enamasti kerged ning väljendusid hüperpigmentatsiooni, põletiku, nahapunetuse või -kuivuse, flebiidi või 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 monoterapiaga korral Taxespira'ga annuses 100 mg/m²

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid (G3./4. aste: 5,7%, k.a. sepsis ja pneumoonia, fataalne 1,7%)	Infektsioonid koos 4. astme neutropeeniaga (G3./4. aste: 4,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G4. aste: 76,4%); Aneemia (G3./4. aste: 8,9%);	Trombotsütopeenia (G4. aste: 0,2%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
	Febriilne neutropeen		
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (G3./4. aste: 5,3%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3. aste: 4,1%); Perifeerne motoorne neuropaatia (G3./4. aste: 4%); Düsgeusia (tõsine: 0,07%)		
Südame häired		Arütmia (G3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertensioon Hemorraagia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (tõsine: 2,7%)		
Seedetrakti häired	Stomatiit (G3./4. aste: 5,3%); Diarröa (G3./4. aste: 4%); Iiveldus (G3./4. aste: 4%); Oksendamine (G3./4. aste: 3%)	Kõhukinnisus (tõsine: 0,2%); Kõhuvalu (tõsine: 1%); Gastrointestinaalne hemorraagia (tõsine: 0,3%)	Ösofagiit (tõsine: 0,4%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Nahareaktsioon (G3./4. aste: 5,9%); Küünte kahjustus (tõsine: 2,6%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (tõsine: 1,4%)	Artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus (tõsine: 6,5%); Asteenia (tõsine: 11,2%) Valu	Süstekoha reaktsioon; Mittekardiaalne valu rindkeres (tõsine: 0,4%)	
Uuringud		G3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 5%); G3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse; G3./4. astme AST suurenemine (< 3%); G3./4. astme ALT suurenemine (< 2%)	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Taxespira 100 mg/m² monoterapia korral

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Närvisüsteemi häired

Kõrvaltoimete pöördumise andmed on olemas 35,3% patsientide kohta, kellel tekkis neurotoksilisus pärast monoterapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/m². Nähud taandusid spontaanselt 3 kuu jooksul.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Kumulatiivse annuse mediaan ravi lõpetamisel oli üle 1000 mg/m² ja aja mediaan vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (kumulatiivse annuse mediaan 819,9 mg/m²) hilines mõõduka ja tõsise vedelikupeetuse algus, võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan 489,7 mg/m²); sellest teatati mõnedel patsientidel ravi alguses.

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapia korral Taxespira[®] ga annuses 75 mg/m²

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid (G3./4. aste: 5%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3./4. aste: 54,2%); Aneemia (G3./4. aste: 10,8%); Trombotsütopeenia (G4. aste: 1,7%)	Febriilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte tõsine)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3./4. aste: 0,8%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (G3./4. aste: 2,5%)
Südame häired		Arütmia (mitte tõsine)
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3./4. aste: 3,3%); Stomatiit (G3./4. aste: 1,7%); Oksendamine (G3./4. aste: 0,8%); Diarröa (G3./4. aste: 1,7%)	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Nahareaktsioon (G3./4. aste: 0,8%)	Küünte kahjustus (tõsine: 0,8%)
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (tõsine: 12,4%); Vedelikupeetus (tõsine: 0,8%); Valu	
Uuringud		G3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 2%)

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Taxespira'ga annuses 75 mg/m² ja doksorubitsiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3./4. aste: 7,8%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3./4. aste: 91,7%); Aneemia (G3./4. aste: 9,4%); Febriilne neutropeenia; Trombotsütopeenia (G4. aste: 0,8%)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (G3./4. aste: 1,2%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3. aste: 0,4%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (G3./4. aste: 0,4%)	
Südame häired		Südamepuudulikkus, Arütmia (mitte tõsine)	
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3./4. aste: 5%); Stomatiit (G3./4. aste: 7,8%); Diarröa (G3./4. aste: 6,2%); Oksendamine (G3./4. aste: 5%); Kõhukinnisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (tõsine: 0,4%); Nahareaktsioon (mitte tõsine)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (tõsine: 8,1%); Vedelikupeetus (tõsine: 1,2%); Valu	Süstekoha reaktsioon	
Uuringud		G3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 2,5%); 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (< 2,5%)	G3./4. astme AST tõus (< 1%); G3./4. astme ALT tõus (< 1%)

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral Taxespira'ga annuses 75 mg/m² ja tsisplatiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3./4. aste: 5,7%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G4. aste: 51,5%); Aneemia (G3./4. aste: 6,9%); Trombotsütopeenia (G4. aste: 0,5%)	Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (G3./4. aste: 2,5%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3. aste: 3,7%); Perifeerne motoorne neuropaatia (G3./4. aste: 2%)		
Südame häired		Arütmia (G3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon (G3./4. aste: 0,7%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3./4. aste: 9,6%); Oksendamine (G3./4. aste: 7,6%); Diarröa (G3./4. aste: 6,4%); Stomatiit (G3./4. aste: 2%)	Kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (tõsine: 0,7%); Nahareaktsioon (G3./4. aste: 0,2%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (tõsine: 0,5%)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (tõsine: 9,9%); Vedelikupeetus (tõsine: 0,7%); Palavik (G3./4. aste: 1,2%)	Süstekoha reaktsioon; Valu	
Uuringud		G3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (2,1%); G3./4. astme ALT tõus (1,3%)	G3./4. astme AST tõus (< 1%); G3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (0,3%)

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Taxespira'ga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3./4. aste: 32%); Febriilne neutropeenia (k.a. neutropeenia koos palaviku ja antibiootikumide manustamisega) või neutropeeniline sepsis	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Psühhiaatrilised häired	Insomnia	
Närvisüsteemi häired	Paresteesia; peavalu; düsgeusia; hüpesteesia	
Silma kahjustused	Suurenenud pisaraeritus; konjunktiviit	
Südame häired		Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Lümfitorse	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks; kõri-neelupiirkonna valu; nasofarüngiit; düspnoe; kõha; rinorröa	
Seedetrakti häired	Iiveldus; diarröa; oksendamine; kõhukinnisus; stomatiit; düspepsia; kõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; erüteem; lööve; küünte kahjustus	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia; artralgia; valu jäsemetes; luuvalu; seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia; perifeerne turse; pürektsia; väsimus; limaskestade põletik; valu; gripilaadne haigusseisund; rindkere valu; külmavärinad	Letargia
Uuringud	Kehakaalu tõus	

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus Taxespira'ga annuses 100 mg/m² ja trastuzumabiga

Südame häired

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral Taxespira'ga annuses 75 mg/m² ja kapetsitabiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		Suuõõne kandidoos (G3./4. aste: < 1%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3./4. aste: 63%); Aneemia (G3./4. aste: 10%)	Trombotsütopeenia (G3./4. aste: 3%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3./4. aste: 1%); Isutus	Dehüdratsioon (G3./4. aste: 2%)
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (G3./4. aste: < 1%); Paresteesia (G3./4. aste: < 1%)	Pearinglus; Peavalu (G3./4. aste: < 1%); Perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused	Suurenenud pisaraeritus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Neelu-kõripiirkonna valu (G3./4. aste: 2%)	Düspnoe (G3./4. aste: 1%); Kõha (G3./4. aste: < 1%); Ninaverejooks (G3./4. aste: < 1%)
Seedetrakti häired	Stomatiit (G3./4. aste: 18%); Diarröa (G3./4. aste: 14%); Iiveldus (G3./4. aste: 6%); Oksendamine (G3./4. aste: 4%); Kõhukinnisus (G3./4. aste: 1%); Kõhuvalu (G3./4. aste: 2%); Düspepsia	Valu ülakõhus; Suukuiivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Palmoplantaarse düsesteesia sündroom (G3./4. aste: 24%); Alopeetsia (G3./4. aste: 6%); Küünte kahjustus (G3./4. aste: 2%);	Dermatiit; Erütematoosne lööve (G3./4. aste: < 1%); Küünte värvuse kadu; Onühhholüüs (G3./4. aste: 1%);
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (G3./4. aste: 2%); Artralgia (G3./4. aste: 1%)	Valu jäsemetes (G3./4. aste: < 1%); Seljavalu (G3./4. aste: 1%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (G3./4. aste: 3%); Püreeksia (G3./4. aste: 1%); Väsimus/nõrkus (G3./4. aste: 5%); Perifeerne turse (G3./4. aste: 1%)	Letargia; Valu
Uuringud		Kehakaalu langus; G3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (9%)

Kõrvaltoimete tabel eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral Taxespira'ga annuses 75 mg/m² ja prednisooni või prednisolooniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3./4. aste: 3,3%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3./4. aste: 32%); Aneemia (G3./4. aste: 4,9%)	Trombotsütopeenia (G3./4. aste: 0,6%); Febriilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (G3./4. aste: 0,6%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3./4. aste: 0,6%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3./4. aste: 1,2%); Düsgeusia (G3./4. aste: 0%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (G3./4. aste: 0%)
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus (G3./4. aste: 0,6%)
Südame häired		Vasaku vatsakese funktsiooni langus (G3./4. aste: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (G3./4. aste: 0%); Düspnoe (G3./4. aste: 0,6%); Köha (G3./4. aste: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3./4. aste: 2,4%); Diarröa (G3./4. aste: 1,2%); Stomatiit/farüingiit (G3./4. aste: 0,9%); Oksendamine (G3./4. aste: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia; Küünte kahjustus (mitte tõsine)	Eksfoliatiivne lööve (G3./4. aste: 0,3%);
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia (G3./4. aste: 0,3%); Müalgia (G3./4. aste: 0,3%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus (G3./4. aste: 3,9%); Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral Taxepira'ga annuses 75 mg/m² 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 (G3./4. aste: 2,4%); Neutropeeniline infektsioon (G3./4. aste: 2,6%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (G3./4. aste: 3%); Neutropeenia (G3./4. aste: 59,2%); Trombotsütopeenia (G3./4. aste: 1,6%); Febriilne neutropeenia (G3./4. aste: NA)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (G3./4. aste: 0,6%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3./4. aste: 1,5%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (G3./4. aste: 0,6%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3./4. aste: < 0,1%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (G3./4. aste: 0%)	Minestamine (G3./4. aste: 0%); Neurotoksilisus (G3./4. aste: 0%); Unisus (G3./4. aste: 0%)
Silma kahjustused	Konjunktiviit (G3./4. aste: 0,1%)	Suurenenud pisaravool (G3./4. aste: <0,1%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed
Südame häired		Arütmia (G3./4. aste: 0,2%)	
Vaskulaarsed häired	Õhetus (G3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (G3./4. aste: 0%); Flebiit (G3./4. aste: 0%)	Lümfitorse (G3./4. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha (G3./4. aste: 0%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3./4. aste: 5,0%); Stomatiit (G3./4. aste: 6,0%); Oksendamine (G3./4. aste: 4,2%); Diarröa (G3./4. aste: 3,2%); Kõhukinnisus (G3./4. aste: 0,5%)	Kõhuvalu (G3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (püsiv: < 3%); Nahakahjustus (G3./4. aste: 0,6%); Küünte kahjustus (G3./4. aste: 0,4%)		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia (G3./4. aste: 0,7%); Artralgia (G3./4. aste: 0,2%)		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa (G3./4. aste: NA)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (G3./4. aste: 10,0%); Palavik (G3./4. aste: NA); Perifeerne turse (G3./4. aste: 0,2%)		
Uuringud		Kehakaalu tõus (G3./4. aste: 0%); Kehakaalu langus (G3./4. aste: 0,2%)	

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

Närvisüsteemi häired

Uuringus TAX 316 algas perifeerne sensoorne neuropaatia raviperioodil ja püsis järelkontrolliperioodil TAC rühma 84 patsiendil (11,3%) ja FAC rühma 15 patsiendil (2%). Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolli mediaankestus 8 aastat), täheldati kestva perifeerset sensoorset neuropaatiat TAC rühma 10 patsiendil (1,3%) ja FAC rühma 2 patsiendil (0,3%). Uuringus GEICAM 9805 algas perifeerne sensoorne neuropaatia raviperioodil ja jätkus järelkontrolliperioodil TAC rühma 10 patsiendil (1,9%) ja FAC rühma 4 patsiendil (0,8%). Järelkontrolliperioodi lõpus

(järelkontrolli mediaankestus 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestva perifeerset sensoorset neuropaatiat TAC rühma 3 patsiendil (0,6%) ja FAC rühma 1 patsiendil (0,2%).

Südame häired

TAX 316 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. Järelkontrolliperioodi lõpuks (järelkontrolli mediaankestus 10 aastat ja 5 kuud) ei olnud ühelgi TAC rühma patsiendil südame paispuudulikkust ning TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomiopaatia tõttu; kestva südame paispuudulikkust täheldati FAC rühma 1 patsiendil (0,2%).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

TAX 316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st (92,3%) ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st (87,6%) oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini. Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 8 aastat) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsis raviperioodil alanud alopeetsia järelkontrolliperioodini ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas. Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolli mediaankestus 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestva alopeetsiat TAC rühma 3 patsiendil (0,6%) ja FAC rühma 1 patsiendil (0,2%).

Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired

Uuringus TAX 316 teatati amenorröast, mis algas raviperioodil ja püsis järelkontrolliperioodini pärast keemiaravi lõppu, TAC rühmas 202 patsiendil 744-st (27,2%) ja FAC rühmas 125 patsiendil 736-st (17,0%). Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolli mediaankestus 8 aastat), täheldati selle jätkumist TAC rühmas 121 patsiendil 744-st (16,3%) ja FAC rühmas 86 patsiendil 736-st (11,7%).

GEICAM 9805 uuringus püsis raviperioodil alanud amenorröa järelkontrolliperioodini ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas. Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolli mediaankestus 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestva amenorröa TAC rühma 7 patsiendil (1,3%) ja FAC rühma 4 patsiendil (0,8%).

Üldised häired ja marmustamiskoha reaktsioonid

TAX 316 uuringus teatati perifeersest tursest, mis algas raviperioodil ja püsis järelkontrolliperioodini pärast keemiaravi lõppu, TAC rühmas 119 patsiendil 744-st (16,0%) ja FAC rühmas 23 patsiendil 736-st (3,1%). Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolli mediaankestus 8 aastat), püsis perifeerne turse TAC rühma 19 patsiendil ja FAC rühma 4 patsiendil (0,5%).

Uuringus TAX 316 teatati lümfitursest, mis algas raviperioodil ja püsis järelkontrolliperioodini pärast keemiaravi lõppu, TAC rühmas 11 patsiendil 744-st (1,5%) ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st (0,1%). Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolli mediaankestus 8 aastat) täheldati kestva lümfiturset TAC rühma 6 patsiendil (0,8%) ja FAC rühma 1 patsiendil (0,1%).

Uuringus TAX 316 teatati asteniast, mis algas raviperioodil ja püsis järelkontrolliperioodini pärast keemiaravi lõppu, TAC rühmas 236 patsiendil 744-st (31,7%) ja FAC rühmas 180 patsiendil 736-st (24,5%). Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolli mediaankestus 8 aastat) täheldati kestva asteniast TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus jätkus raviperioodil alanud perifeerne turse jälgimisperioodini TAC rühma 4 patsiendil (0,8%) ja FAC rühma 2 patsiendil (0,4%). Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolli mediaankestus 10 aastat ja 5 kuud) ei olnud perifeerset turset ühelgi TAC rühma patsiendil (0%) ja selle püsimist täheldati FAC rühma 1 patsiendil (0,2%).

Raviperioodil alanud lümfitorse püsis järelkontrolliperioodini 5 patsiendil TAC rühmas (0,9%) ja 2 patsiendil (0,4%) FAC rühmas. Järelkontrolliperioodi lõpus täheldati lümfitorse püsimist 4 patsiendil (0,8%) TAC rühmas ja 1 patsiendil (0,2%) FAC rühmas.

Raviperioodil alanud asteenia püsis järelkontrolliperioodini ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühmas ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas. Järelkontrolliperioodi lõpus täheldati asteenia püsimist 2 patsiendil (0,4%) TAC rühmas ja 2 patsiendil (0,4%) FAC rühmas.

Äge leukeemia / müelodüsplastiline sündroom

TAX 316 uuringu 10-aastase järelkontrolli lõpuks teatati ägedast leukeemiast TAC rühmas 3 patsiendil 744-st (0,4%) ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st (0,1%). Ägeda müeloidse leukeemia tõttu suri järelkontrolliperioodil 1 patsient (0,1%) TAC rühmas ja 1 patsient (0,1%) FAC rühmas. Müelodüsplastilisest sündroomist teatati TAC rühmas 2 patsiendil 744-st (0,3%) ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st (0,1%).

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

Neutropeenilised tüsistused

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral Taxespira'ga annuses 75 mg/m² kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon (G3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (G3./4. aste: 20,9%); Neutropeenia (G3./4. aste: 83,2%); Trombotsütopeenia (G3./4. aste: 8,8%); Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (G3./4. aste: 1,7%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3./4. aste: 11,7%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3./4. aste: 8,7%)	Pearinglus (G3./4. aste: 2,3%); Perifeerne motoorne neuropaatia (G3./4. aste: 1,3%)
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus (G3./4. aste: 0%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus (G3./4. aste: 0%)
Südame häired		Arütmia (G3./4. aste: 1,0%)
Seedetrakti häired	Diarröa (G3./4. aste: 19,7%); Iiveldus (G3./4. aste: 16%); Stomatiit (G3./4. aste: 23,7%); Oksendamine (G3./4. aste: 14,3%)	Kõhukinnisus (G3./4. aste: 1,0%); Gastrointestinaalne valu (G3./4. aste: 1,0%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (G3./4. aste: 0,7%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (G3./4. aste: 4,0%)	Lööve, sügelus (G3./4. aste: 0,7%); Küünte kahjustus (G3./4. aste: 0,7%); Naha eksfoliatsioon (G3./4. aste: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (G3./4. aste: 19,0%); Palavik (G3./4. aste: 2,3%); vedelikupeetus (tõsine/eluohtlik: 1%)	

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

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

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb radioteraapia (TAX 323)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3./4. aste: 6,3%); Neutropeeniline infektsioon		
Hea- ja pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Kasvaja valu (G3./4. aste: 0,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3./4. aste: 76,3%); Aneemia (G3./4. aste: 9,2%); Trombotsütopeenia (G3./4. aste: 5,2%)	Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte tõsine)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3./4. aste: 0,6%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia; Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3./4. aste: 0,6%)	Pearinglus	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus; Konjunktiviit	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus	
Südame häired		Müokardi isheemia (G3./4. aste: 1,7%)	Arütmia (G3./4. aste: 0,6%)
Vaskulaarsed häired		Venoossed häired (G3./4. aste: 0,6%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3./4. aste: 0,6%); Stomatiit (G3./4. aste: 4,0%); Diarröa (G3./4. aste: 2,9%); Oksendamine (G3./4. aste: 0,6%)	Kõhukinnisus; Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (G3./4. aste:0,6%); Kõhuvalu; Düspepsia; Gastrointestinaalne verejooks (G3./4. aste: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (G3./4. aste: 10,9%)	Sügelev lööve; Naha kuivus; Naha eksfoliatsioon (G3./4. aste: 0,6%)	
Lihas-skeleti, sidekoe ja luukahjustused		Müalgia (G3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (G3./4. aste: 3,4%); Püreeksia (G3./4. aste: 0,6%); Vedelikupeetus; Ödeem		
Uuringud		Kehakaalu tõus	

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3./4. aste: 3,6%)	Neutropeeniline infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Kasvaja valu (G3./4. aste: 1,2%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3./4. aste: 83,5%); Aneemia (G3./4. aste: 12,4%); Trombotsütopeenia (G3./4. aste: 4,0%);		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sagedased kõrvaltoimed	Sagedased kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
	Febriilne neutropeen		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3./4. aste: 12,0%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/Parosmia (G3./4. aste 0,4%); Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3./4. aste: 1,2%)	Pearinglus (G3./4. aste 2,0%); Perifeerne motoorne neuropaatia (G3./4. aste 0,4%)	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus	Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmise kahjustus (G3./4. aste: 1,2%)		
Südame häired		Arütmia (G3./4. aste: 2,0%)	Müokardi isheemia
Vaskulaarsed häired			Vaskulaarsed häired
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3./4. aste: 13,9%); Stomatiit (G3./4. aste: 20,7%); Oksendamine (G3./4. aste: 8,4%); Diarröa (G3./4. aste: 6,8%); Ösofagiit/düsfaagia/odüno- faagia (G3./4. aste: 12,0%); Kõhukinnisus (G3./4. aste: 0,4%)	Düspepsia (G3./4. aste: 0,8%); Gastrointestinaalne valu (G3./4. aste: 1,2%); Gastrointestinaalne verejooks (G3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (G3./4. aste: 4,0%); Sügelev lööve	Naha kuivus; Ketendus	
Lihase-skeleti, sidekoe ja luukahjustused		Müalgia (G3./4. aste: 0,4%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (G3./4. aste: 4,0%); Püreeksia (G3./4. aste: 3,6%); Vedelikupeetus (G3./4. aste: 1,2%); Ödeem (G3./4. aste: 1,2%)		
Uuringud	Kehakaalu langus		Kehakaalu tõus

Turuletulekujärgne kogemus

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

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Immuunsüsteemi häired

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

Närvisüsteemi häired

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

Silma kahjustused

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

Kõrva ja labürindi kahjustused

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

Südame häired

Harva on teatatud müokardi infarktist.

Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmias, sh ventrikulaarsest tahhükardiast (esinemissagedus teadmata), mis mõnikord lõppesid surmaga.

Vaskulaarsed häired

Harva on teatatud venosse 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, mis mõnikord lõppesid surmaga. Harva on teatatud radiatsioonpneumoniidi tekkest patsientidel, kes saavad samaaegset kiiritusravi.

Seedetrakti häired

Teatatud on enterokoliidi, k.a koliidi, isheemilise koliidi ja neutropeenilise enterokoliidi harvadest 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 ennekoike eelneva maksakahjustusega patsientidel on mõnikord osutunud fataalseiks.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harva on dotsetakseeli manustamisel tekkinud naha erütematoosluupus ja bulloossed lööbed nagu multiformne erütem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. 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 (nahareaktsiooni kordumine eelneva ekstrasatsiooni kohas pärast dotsetakseeli manustamist teise süstekohta) (esinemissagedus 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 seotud dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga. On täheldatud hüpokaleemiat, hüpomagneesiumiat 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: kasvajavastased ained, taksaanid, ATC kood: L01CD02

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Rinnanäärme vähk

Taxespera kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamidiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantraviks patsientidel, kelle KPS $\geq 80\%$ ja vanus on 18...70 a. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmehaiguse alusel (1...3, 4+), jagati 1491 patsienti juhuvaliku käigus 2 ravihaara: TAC ravihaar, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m² 1 tund pärast doksorubitsiini annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamidi annuses 500 mg/m², või FAC ravihaar, kellele manustati doksorubitsiini annuses 50 mg/m² ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m² ja tsüklofosfamidi annuses 500 mg/m². 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 neutropeenia (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravihaara patsientidele manustati antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda päevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravihaara östrogeen- ja/või progesteronretseptor-positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvanne 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 elulemusjuhtu registreerimist, mille tulemusena oli järelkontrolli kestuse mediaan 55 kuud. Lõppanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10. aasta järelkontrollivisiidini (välja arvatud DFS juhud või kui patsiendid langesid järelkontrollist varem välja). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

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

		Haigusvaba elulemus			Üldine elulemus		
Patsientide alarühm	Patsientide arv	Riskide suhe*	95% CI	p =	Riskide suhe*	95% CI	p =
Lümfisõlmehaiguse astme							
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)

Mitmekeskkuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad Taxespira 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) randomiseeriti saama adjuvantravi Taxespira'ga annuses 75 mg/m^2 , manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini 50 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m^2 (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubitsiiniga annuses 50 mg/m^2 , koos järgneva fluorouratsiiliga 500 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidiga 500 mg/m^2 (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. Taxespira manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmane profülaktika G-CSF-iga muudeti kohustuslikuks TAC ravihaaras pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kummaski ravihaaras manustati ER+ ja/või PgR+ positiivse tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta vältel. Adjuvantset kiiritusravi tehti vastavuses osalenud ravikeskustes kehtivate juhistega 57,3% patsientidest TAC ravihaaras ja 51,2% patsientidest FAC ravihaaras.

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

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

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik

ER = östrogeenretseptor

PR = progesteronireseptor

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

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

Taxespira monoterapia

Dotsetakseeliga annuses 100 mg/m² iga 3 nädala järel on lõpetatud kaks randomiseeritud 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/m² iga 3 nädala järel). Üldist elulemust (dotsetakseel 15 kuud *versus* doksorubitsiin 14 kuud, $p = 0,38$) või ravitoime kestvust (dotsetakseel 27 nädalat *versus* doksorubitsiin 23 nädalat, $p = 0,54$) mõjutamata andis dotsetakseel suurema ravile allumise protsendi (52% *versus* 37%, $p = 0,01$) ning aeg ravitoime saabumiseni oli lühem (12 nädalat *versus* 23 nädalat, $p = 0,007$). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedeliku retentsiooni tõttu samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardialese toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud kongestiivset südamepuudulikkust).

Antratsükliinraviga ebaõnnestunud patsientidel võrreldi dotsetakseeli mitomütsiin C ja vinblastiini (12 mg/m² iga 6 nädala järel ja 6 mg/m² iga 3 nädala järel) kombinatsioonraviga. Dotsetakseelil oli suurem ravile allumise protsent (33% *versus* 12%, $p < 0,0001$), pikem ravile allumise kestus (19 nädalat *versus* 11 nädalat, $p = 0,0004$) ja pikem üldine elulemus (11 kuud *versus* 9 kuud, $p = 0,01$).

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

Avatud paljukeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiana dotsetakseeli annuses 100 mg/m² 1–tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses 175 mg/m² 3–tunnise infusioonina. Mõlemas raviskeemis manustati ravimit iga 3 nädala järel.

Mõjutamata esmast tulemusnäitajat, üldist ravigastust (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%).

Taxespira kombinatsioonis doksorubitsiiniga

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

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

Selles uuringus esines AT harus võrreldes AC omaga enam raskekujulist neutropeeniat (90% *vs.* 68,6%), febrilist neutropeeniat (33,3% *vs.* 10%), infektsioone (8% *vs.* 2,4%), diarröad (7,5% *vs.* 1,4%), asteeniat (8,5% *vs.* 2,4%) ja valu (2,8% *vs.* 0%). Samas esines AC harus, võrreldes AT omaga, enam raskekujulist aneemiat (15,8% *vs.* 8,5%) ja lisaks raskekujulist kardiotoksilisust: kongestiivset südamepuudulikkust (3,8% *vs.* 2,8%), absoluutset LVEF 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.

Taxespira 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/m²) monoteerapiana 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 ¹ n = 92	Dotsetakseel ¹ n = 94
Ravivastus (95% CI)	61% (50...71)	34% (23...45)
Ravivastuse kestus (mediaan, kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2...15,0)	5,1 (4,4...6,2)
TTP (mediaan, kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6...12,9)	5,7 (5,0...6,5)
Elulemus (mediaan, kuudes) (95% CI)	30,5 ² (26,8...ne)	22,1 ² (17,6...28,9)

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

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

² Hinnanguline keskmine elulemus (*Estimated median survival*)

Taxespira kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükline sisaldav tsütotoksiline ravi oli ebaõnnestunud. Uuringusse randomiseeritud 255 patsienti said ravi dotsetakseeli (75 mg/m² ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane paus). 256 patsienti said dotsetakseeli (100 mg/m² ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoteerapiana. Elulemus oli parem dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus ($p = 0,0126$). Keskmine elulemus oli 442 päeva dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus *versus* 352 päeva dotsetakseeli harus. Üldine vastus ravile (ORR) kogu randomiseeritud patsientide populatsioonis (uuringuarstide hinnangul) oli 41,6% (dotsetakseel ja kapetsitabiin) *versus* 29,7% (dotsetakseel üksi), $p = 0,0058$. Aeg progresseerumiseni oli pikem dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombinatsiooniga raviharus ($p < 0,0001$). Keskmine aeg progresseerumiseni (TTP) oli 186 päeva (dotsetakseel ja kapetsitabiin) *versus* 128 päeva (dotsetakseel üksi).

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Eelnevalt 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/m² dotsetakseeli grupis võrreldes primaarsete raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m² dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini ($p < 0,01$), analgeetikume ($p < 0,01$), teiste haigustega seotud medikamente ($p = 0,06$) kasutavaid ja radioterapiaga 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.

Taxespira ja plaatinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel

Uuringu III faasis, 1218 patsienti, mitteopereeritavas IIB või IV NSCLC staadiumis, 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks keemiaravi. Patsiendid randomiseeriti kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m² 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseeli 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbini (V) 25 mg/m² 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m² 1. päeval, tsükli korral iga 4 nädala järel (VCis).

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

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

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

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

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

Eesnäärmevähk

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

- dotsetakseel 75 mg/m² kord 3 nädala järel, 10 tsükli,
- dotsetakseel 30 mg/m² manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6-nädalase tsükli jooksul, 5 tsükli,
- mitoksantroon 12 mg/m² 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†*	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	--

†Stratifitseeritud logaritmiline astak test

*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

**PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

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

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

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaalliidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks, hinnati paljukeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. 445 patsienti, kelle KPS > 70, said raviks kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m² 1. päeval, kombinatsioonis tsisplatiiniga (C) 75 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiiliga (F) 750 mg/m² päevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiili 1000 mg/m² päevas 5 päeva. Ravitsükli kestus TCF ravihaaras oli 3 nädalat ja CF ravihaaras 4 nädalat. Manustatud ravitsüklike arvu mediaan patsiendi kohta oli TCF ravihaaras 6 (vahemik 1...16) ja CF ravihaaras 4 (vahemik 1...12). Aeg progressioonini (TTP, *time to progression*) oli esimene tulemusnäitaja. Progressiooni risk vähenes 32,1% seoses oluliselt (p = 0,0004) pikema TTP-ga TCF ravihaaras. Üldine elulemuskkestus oli oluliselt (p = 0,0201) pikem TCF ravihaaras, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

Tulemusnäitaja	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediaan (kuud)	5,6	3,7
95% CI	(4,86...5,91)	(3,45...4,47)
Riskide suhe	1,473	
95% CI	(1,189...1,825)	

Tulemusnäitaja	TCF n = 221	CF n = 224
*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 tervisliku seisundi määratletava 5% halvenemiseni võrra QLQ-C30 küsimustiku põhjal ($p = 0,0121$) ja Karnofski üldseisundi indeksi määratletava halvenemiseni ($p = 0,0088$), võrrelduna CF ravihaara patsientidega.

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioon kemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 323). Sellesse uuringusse randomiseeriti 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m² dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m² päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud 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/m² ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud 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, koguannuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda päevas, fraktsioonidevahelise intervalliga maksimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline 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 n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Progressioonivaba elulemuse mediaan kuudes	11,4	8,3
(95% CI)	(10,1...14,0)	(7,4...9,1)
Kohandatud riskide suhe	0,70	
(95% CI)	(0,55...0,89)	
*p-väärtus	0,0042	
Elulemuse mediaan kuudes	18,6	14,5
(95% CI)	(15,7...24,0)	(11,6...18,7)
Riskide suhe	0,72	
(95% CI)	(0,56...0,93)	
**p-väärtus	0,0128	
Parim üldine ravivastus keemiaravile (%)	67,8	53,6
(95% CI)	(60,4...74,6)	(46,0...61,0)
***p-väärtus	0,006	
Parim üldine ravivastus uuringuravile [keemiaravi ± kiiritusravi] (%)	72,3	58,6
(95% CI)	(65,1...78,8)	(51,0...65,8)
***p-väärtus	0,006	
Keemiaravi ± radioteraapiaga saavutatud ravivastuse kestuse mediaan kuudes	n = 128 15,7 (13,4...24,6)	n = 106 11,7 (10,2...17,4)
(95% CI)		
Riskide suhe	0,72	
(95% CI)	(0,52...0,99)	
**p-väärtus	0,0457	

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

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

** logaritmiline astaktest

*** Chi-ruut test

Elukvaliteedi näitajad

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

Kliinilise kasu näitajad

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

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

- Induktsioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 324). Sellesse uuringusse randomiseeriti 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli

tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente kellel kirurgilise ravi võimalikkus on väike ja patsiente kelle puhul eesmärgiks organsäästlikkus. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning organsäästlikkuse õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m² dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m², manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 1000 mg/m² päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioterapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² päevas 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korraliti iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) KRT-d.

Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induksiooni 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 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, usaldusmaär (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 induksioonravis (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

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

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

* kohandamata 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 loobunud kohustusest esitada uuringute tulemusi Taxespira'ga laste ja noorukite alarühmades rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärmevähi, maovähi ning pea- ja kaelapiirkonna vähi, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüingealse kartsinoomi kohta (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel lastel ja noorukitel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Eritumine

Kolmel vähipatsiendil on läbi viidud uuring ¹⁴C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt. Uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest aineksest. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 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 analüüside tulemused viitasid kergele kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusele (ALT, AST 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 farmakokineetikat.

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

Veevaba sidrunhape (pH kohandamiseks)

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

Kõik viaalid on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb avamise järgselt otsekohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata otsekohe, lasub vastutus kasutuseelsete säilitusaegade ja -tingimuste eest ravimi kasutajal.

Pärast infusioonikotti lisamist

Mikrobioloogilisest seisukohast peab ravimi ettevalmistamine /lahjendamine toimuma kontrollitud aseptilistes tingimustes ning ravim tuleb ära kasutada otsekohe pärast infusioonikotti lisamist. Kui seda ei kasutata otsekohe, lasub vastutus kasutuseelsete säilitusaegade ja -tingimuste eest ravimi kasutajal.

Pärast ravimi lisamist infusioonikotti nii nagu soovitatud, püsib dotsetakseeli infusioonilahuse stabiilsus 6 tundi (säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C). Lahus tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sh ühetunnine i.v. infusioonina manustamise aeg).

On näidatud, et füüsikaline ja keemiline stabiilsus püsib naatriumkloriidi lahusega (9 mg/ml; 0,9%) või 5% glükoosi lahusega mitte-PVC kotis või 5% glükoosi lahusega klaaspudelites kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 6 tundi säilitatuna temperatuuril alla 25 °C. Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu selles võib aja jooksul tekkida kristalliseerumine. Kristallide esinemisel ei tohi lahust enam kasutada ning see tuleb ära visata.

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

Selge, I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud klorobutüülkummikorgi ja äratõmmatava alumiiniumkattega.

20 mg/1 ml sisaldab 1 ml kontsentrati.

80 mg/4 ml sisaldab 4 ml kontsentrati.

120 mg/6 ml sisaldab 6 ml kontsentrati.

140 mg/7 ml sisaldab 7 ml kontsentrati.

160 mg/8 ml sisaldab 8 ml kontsentrati.

Pakendi suurus:

Igas karbis on üks viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Kui Taxespira infusioonilahuse kontsentrati või infusioonilahus satub nahale, tuleb see viivitamatult ning hoolikalt seebi ja veega maha pesta. Kui Taxespira satub limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

Ettevalmistused intravenoosseks manustamiseks:

Infusioonilahuse ettevalmistamine

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentraat ja lahusti).

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentraat ja lahusti).

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 120 mg/6 ml infusioonilahuse kontsentraat, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentraat ja lahusti).

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 140 mg/7 ml infusioonilahuse kontsentraat, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentraat ja lahusti).

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentraat ja lahusti).

Taxespira infusioonilahuse kontsentraati EI OLE VAJA eelnevalt lahustiga lahjendada, see on juba valmis infusioonilahusesse lisamiseks.

Kõik viaalid on ühekordseks kasutamiseks, need tuleb ära kasutada otsekohe.

Kui viaale säilitati külmkapis, laske vajalikul arvul Taxespira infusioonilahuse kontsentraadi karpidel seista enne kasutamist viis minutit temperatuuril kuni 25 °C.

Patsiendile vajaliku annuse manustamiseks võib olla vaja rohkem kui ühte viaali Taxespira infusioonilahuse kontsentraati. Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus Taxespira infusioonilahuse kontsentraati kalibreeritud süstlasse, mis on varustatud nõelaga 21G.

Dotsetakseeli kontsentratsioon Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 120 mg/6 ml, 140 mg/7 ml ja 160 mg/8 ml viaalis on 20 mg/ml.

Vajalik kogus Taxespira infusioonilahuse kontsentraati tuleb süstida ühe süstega (ühe torkega) 250 ml infusioonikotti või -pudelis, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Kui dotsetakseeli vajalik annus on suurem kui 190 mg, kasutage suuremat kogust infusiooni kandjalahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

Segage infusioonikotti või -pudelit, seda käsitsi korduvalt ümber pöörates.

Infusioonikotis olev lahus tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul, sh ühetunnine patsiendile i.v. infusioonina manustamise aeg, temperatuuril kuni 25 °C.

Sarnaselt kõigi parenteraalselt manustatavate preparaatidega tuleb dotsetakseeli infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida ning sadet sisaldav lahus tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003
EU/1/15/1017/004
EU/1/15/1017/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28 august 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ United Kingdom

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
The Netherlands

Trükitud ravimi pakendi infolehel peab olema toodud vastava partii vabastaja 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 ohutusuanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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 Raviameti 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.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Väliskarp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Taxespira 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat
Docetaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool (lisateavet vt infolehest), sidrunhappe monohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Lahus on valmis infusioonilahusesse lisamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

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

Ühekordselt kasutatav viaal.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1017/001 20 mg/1 ml viaal x 1 viaal

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Taxespira 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat
Docetaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool (lisateavet vt infolehest), sidrunhappe monohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Lahus on valmis infusioonilahusesse lisamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

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

Ühekordselt kasutatav viaal.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1017/002 80 mg/4 ml viaal x 1 viaal

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Väliskarp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Taxespira 120 mg/6 ml infusioonilahuse kontsentraat
Docetaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool (lisateavet vt infolehest), sidrunhappe monohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Lahus on valmis infusioonilahusesse lisamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

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

Ühekordselt kasutatav viaal.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1017/003 120 mg/6 ml viaal x 1 viaal

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Taxespira 140 mg/7 ml infusioonilahuse kontsentraat
Docetaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool (lisateavet vt infolehest), sidrunhappe monohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Lahus on valmis infusioonilahusesse lisamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

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

Ühekordselt kasutatav viaal.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1017/001 140 mg/7 ml viaal x 1 viaal

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Väliskarp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Taxespira 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat
Docetaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool (lisateavet vt infolehest), sidrunhappe monohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Lahus on valmis infusioonilahusesse lisamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

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

Ühekordselt kasutatav viaal.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1017/001 160 mg/8 ml viaal x 1 viaal

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

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

Viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Taxespira 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat
Docetaxelum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/1 ml

(20 mg/ml)

6. MUU

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

Viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Taxespira 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

Docetaxelum

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

80 mg/4 ml

(20 mg/ml)

6. MUU

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

Viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Taxespira 120 mg/6 ml infusioonilahuse kontsentraat
Docetaxelum

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 mg/6 ml

(20 mg/ml)

6. MUU

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

Viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Taxespira 140 mg/7 ml infusioonilahuse kontsentratsioon
Docetaxelum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

140 mg/7 ml

(20 mg/ml)

6. MUU

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

Viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Taxespira 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsioon
Docetaxelum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

160 mg/8 ml

(20 mg/ml)

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Taxespira 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat
Taxespira 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat
Taxespira 120 mg/6 ml infusioonilahuse kontsentraat
Taxespira 140 mg/7 ml infusioonilahuse kontsentraat
Taxespira 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat

Docetaxelum

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, haiglaapteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Taxespira ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi nimi on Taxespira. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine. Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile Taxespira rinnanäärmevähi, kopsuvähi erivormi (mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib Taxespira't manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubiitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib Taxespira't manustada kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamidiiga.
- Kopsuvähi raviks võib Taxespira't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse Taxespira't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse Taxespira't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse Taxespira't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

2. Mida on vaja teada enne Taxespira kasutamist

Ärge kasutage Taxespira't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või Taxespira 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 Taxespira'ga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on Taxespira 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 probleeme südamega. Teavitage oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde, kui teil on eelneva ravi ajal paklitakseeliga tekkinud allergiline reaktsioon.

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

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

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

Taxespira sisaldab alkoholi. Kui teil on sõltuvus alkoholist, epilepsia või maksakahjustus, rääkige sellest oma arstiga. Vt ka allpool lõik " Taxespira sisaldab etanooli (alkoholi)".

Muud ravimid ja Taxespira

Teatage oma arstile või haiglaapteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, sest Taxespira või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks. Selles ravimis sisalduv alkoholikogus võib muuta teiste ravimite toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Taxespira't EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge arsti juhise olemasolul.

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

Ravi ajal Taxespira'ga ei tohi te last rinnaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi Taxespira'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 viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selles ravimis sisalduv alkoholikogus 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 haiglaapteekriga nõu pidamist, kui see juhtub.

Taxespira sisaldab etanooli (alkoholi)

20 mg/1 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 395 mg veevaba etanooli 1 ml viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile.

80 mg/4 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 1580 mg veevaba etanooli 4 ml viaalis, mis vastab 40 ml õllele või 17 ml veinile.

120 mg/6 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 2370 mg veevaba etanooli 6 ml viaalis, mis vastab 60 ml õllele või 25 ml veinile.

140 mg/7 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 2765 mg veevaba etanooli 7 ml viaalis, mis vastab 70 ml õllele või 29 ml veinile.

160 mg/8 ml

Ravim sisaldab mahuliselt 50% veevaba etanooli (alkoholi), st kuni 3160 mg veevaba etanooli 8 ml viaalis, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile.

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

Ravim on kahjulik alkoholsõltuvusega patsientidele.

Sellega tuleb arvestada raseduse ja imetamise ajal, lastel ja kõrgriskirühma kuuluvatel patsientidel, nt maksahaiguse või epilepsia korral.

3. Kuidas Taxespira't kasutada

Taxespira't manustab teie tervishoiutöötaja.

Tavaline annus

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

Manustamise meetod ja manustamisviis

Taxespira manustatakse infusioonina 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 Taxespira'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 on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või haiglaapteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

Taxespira manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

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

- õhetus, 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 otsekohe, kui täheldate endal mõnda ülaloetletud toimet.

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

Väga sage (võib tekkida enam kui ühel inimesel 10st)

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage oma arstile otsekohe
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes või liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingeldus
- voolus ninast; kurgu ja nina põletik; kõha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamusel 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.

Sage (võib tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratsioon
- pearinglus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus; ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuius
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- verehüübed.

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):

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab kõha ja hingamisraskust. Kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga.)
- pneumoonia (kopsupõletik)
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega)
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina tursest silmas (tsüstiline maakula ödeem)
- naatriumi, kaaliumi, magneesiumi ja/või kaltsiumi 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.

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 teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Taxespira't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Viaal tuleb avamise järgselt otsekohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata otsekohe, lasub vastutus kasutuseelsete säilitusaegade ja -tingimuste eest ravimi kasutajal.

Mikrobioloogilisest seisukohast peab ravimi ettevalmistamine/lahjendamine toimuma kontrollitud aseptilistes tingimustes.

Ravim tuleb ära kasutada otsekohe pärast infusioonikotti lisamist. Kui seda ei kasutata otsekohe, lasub vastutus kasutuseelsete säilitusaegade ja -tingimuste eest ravimi kasutajal ning ei tohi tavaliselt ületada 6 tundi temperatuuril kuni 25 °C, sh ühetunnine infusiooniaeg.

Nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse füüsikaline ja keemiline kasutusaegne stabiilsus on tõestatud mitte-PVC kottides kuni 48 tunni jooksul säilitustemperatuuril 2 °C...8 °C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu selles võib ajapikku toimuda kristalliseerumine. Kristallide tekkimisel ei tohi lahust enam kasutada ning see tuleb minema visata.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Taxespira sisaldab

- Toimeaine on dotsetakseel (trihüdraadina). Üks ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

20 mg/1 ml

Üks 1 ml kontsentrati viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

80 mg/4 ml

Üks 4 ml kontsentrati viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

120 mg/6 ml

Üks 6 ml kontsentrati viaal sisaldab 120 mg dotsetakseeli.

140 mg/7 ml

Üks 7 ml kontsentrati viaal sisaldab 140 mg dotsetakseeli.

160 mg/8 ml

Üks 8 ml kontsentrati viaal sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

- Teised koostisosad on polüsorbaat 80, veevaba etanool (vt lõik 2) ja sidrunhappe monohüdraat.

Kuidas Taxespira välja näeb ja pakendi sisu

Taxespira infusioonilahuse kontsentrati on kahvatukollane kuni pruunikaskollane lahus.

6 ml selge, värvitu I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud *flurotec* kummikorgi ja rohelise äratõmmatava alumiiniumkattega ning sisaldab 1 ml kontsentrati.

20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 120 mg/6 ml, 140 mg/7 ml ja 160 mg/8 ml viaalid on saadaval üksikpakendites.

Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ühendkuningriik

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

BE / LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

BG / EL / MT / RO / UK

Hospira UK Limited
Tel: +44 (0) 1628 515500

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IE

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

IT
Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> <{kuu AAAA}>.

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

TAXESPIRA INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTUSJUHIS

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

Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Dotsetakseel on kasvajatvastane aine, mille käsitlemisel ning lahuste valmistamisel tuleb sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui Taxespira infusioonilahuse kontsentratsioon või infusioonilahus satub nahale, tuleb see viivitamatult ning hoolikalt seebi ja veega maha pesta. Kui see satub limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

Ettevalmistused intravenoosseks manustamiseks

Infusioonilahuse ettevalmistamine

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentratsioon ja lahusti).

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentratsioon ja lahusti).

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 120 mg/6 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentratsioon ja lahusti).

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 140 mg/7 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentratsioon ja lahusti).

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimiga (Taxespira 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentratsioon ja lahusti).

Taxespira infusioonilahuse kontsentraati EI OLE VAJA eelnevalt lahustiga lahjendada, see on juba valmis infusioonilahusesse lisamiseks.

- Kõik viaalid on ühekordseks kasutamiseks, need tuleb ära kasutada otsekohe pärast avamist. Kui neid ei kasutata otsekohe, lasub vastutus kasutuseelsete säilitusaegade ja -tingimuste eest ravimi kasutajal. Patsiendile vajaliku annuse manustamiseks võib olla vaja rohkem kui ühte Taxespira infusioonilahuse kontsentraadi viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml Taxespira infusioonilahuse kontsentraati.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati 21G nõelaga kalibreeritud süstlasse.

Dotsetakseeli kontsentratsioon Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 120 mg/6 ml, 140 mg/7 ml ja 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaalis on 20 mg/ml.

- Süstige vajalik kogus (milligrammides) ühe süstega (ühe torkega) 250 ml mitte-PVC infusioonikotti, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või 5% glükoosilahusega klaaspudelisse. Kui dotsetakseeli vajalik annus on suurem kui 190 mg, kasutage suuremat kogust infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.
- Segage infusioonikotti või -pudelit, seda käsitsi korduvalt ümber pöörates.
- Mikrobioloogilisest seisukohast peab ravimi ettevalmistamine/lahjendamine toimuma kontrollitud aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb otsekohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata otsekohe, lasub vastutus kasutuseelsete säilitusaegade ja -tingimuste eest ravimi kasutajal.
Pärast ravimi lisamist infusioonikotti nii nagu soovitatud, püsib dotsetakseeli infusioonilahuse stabiilsus 6 tundi (säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C). Lahus tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sh ühetunnine intravenoosse infusioonina manustamise aeg).
Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu selles võib aja jooksul tekkida kristalliseerumine. Kristallide esinemisel ei tohi lahust enam kasutada ning see tuleb ära visata.
- Sarnaselt kõigi parenteraalselt manustatavate preparaatidega tuleb infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Sadet sisaldav lahus tuleb ära visata.

Hävitamine:

Kõik lahjendamise ning manustamise ajal kasutatud materjalid tuleb hävitada vastavalt standardprotseduuridele. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.