

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Docetaxel Ebewe 10 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg dotsetakseeli.

Üks 2 ml viaal sisaldab 20 mg veevaba dotsetakseeli (10 mg/ml).

Üks 8 ml viaal sisaldab 80 mg veevaba dotsetakseeli (10 mg/ml).

Üks 16 ml viaal sisaldab 160 mg veevaba doksetakseeli (10 mg/ml)

INN. *Docetaxelum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 265mg etanooli, mis vastab 26% w/w.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus, pH 3,0...4,5, ilma nähtavate osakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

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

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

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

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

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

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

Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

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

Eesnäärmevähk

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

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseel 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

Dotsetakseel 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 kasvjavastasele keemiaravile kvalifitseerunud arsti juhendamisel (vt lõik 6.6).

Soovitatav annus

Rinnanäärmevähi, mitte-väikerakk kopsuvähi, mao ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib premedikatsiooniks manustada kortikosteroide suu kaudu, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (nt 8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). Profülaktiliselt võib manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF), vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu.

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

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm siiretega ja lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m^2 , manustatuna üks tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses 50 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m^2 6 ravitsükli (TAC raviskeem) jooksul 3-nädalaste vahedega (vt “Annuse korrigeerimine ravi käigus”).

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

Kombinatsioonravis trastuzumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m^2 iga 3 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/m² iga 3 nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala jooksul, millele järgneb 1–nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapiinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Varem keemiaravi mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses 75 mg/m², millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon 75 mg/m² kestusega 30...60 minutit. Eelneva plaatina sisaldanud keemiaravi ebaõnnestumisel on soovitatav annus 75 mg/m² monoterapiana.

Eesnäärmevähk

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m². Prednisooni või prednisolooni manustatakse 5 mg 2 korda ööpäevas suu kaudu pidevalt (vt lõik 5.1).

Mao adenokartsinoom

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

Premedikatsioonina peavad patsiendid saama antiemeetikume ja sobivat hüdratsiooni (enne ja pärast tsisplatiini manustamist). Hematoloogilise toksilisuse ohu vähendamiseks võib profülaktiliselt manustada G–CSF-i. TAX 323 ja TAX 324 uuringu dotsetakseeli sisaldava rühma kõikidele patsientidele manustati profülaktiliselt antibiootikume.

- Induktsioonkeemiaravi, millele järgnes radioterapia (TAX 323)
Pea ja kaelapiirkonna mitteopereeritava lokaalselt levinud lamerakk kartsinoomi (*squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² 1–tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m² 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5–fluorouratsiil püsiinfusioonina 750 mg/m² ööpäevas 5 päeva. Seda raviskeemi korraldakse 3–nädalaste vahedega 4 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kiiritusravi.
- Induktsioonkeemiaravi, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)
Pea ja kaelapiirkonnalokaalselt levinud (tehniliselt mitte-eemaldatav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) lamelakk kartsinoomiga (SCCHN) patsientide induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m² 1–tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 100 mg/m² 30 minuti...3 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5–fluorouratsiil püsiinfusioonina 1000 mg/m² ööpäevas 1. päev...4. päev. Seda raviskeemi korraldakse 3–nädalaste vahedega 3 tsükli. Pärast kemoterapiat peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

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

Annuse korrigeerimine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on ≥ 1500 rakku/mm³. Patsientidel, kellel eelnev ravi dotsetakseeliga on põhjustanud febrilset neutropeeniat neutrofiilide arvuga < 500 rakku/mm³ rohkem kui nädala vältel, raskeid või kumulatiivseid nahareaktsioone või rasket perifeerset neuropaatiat, peab dotsetakseeli esialgset annust 100 mg/m² vähendama tasemele 75 mg/m² ja/või annust 75 mg/m² tasemele 60 mg/m². Kui ka annusega 60 mg/m² püsivad eelpool mainitud reaktsioonid, tuleb ravi katkestada.

Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientide puhul, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), tuleb mõelda primaarsele profülaktikale G-CSF-ga. Patsientidel, kellel tekib palavikuga neutropeenia ja/või neutropeeniline infektsioon, tuleb kõikides järgnevates ravitsükklites vähendada dotsetakseeli annust kuni tasemele 60 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama tasemele 60 mg/m².

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kellele manustati esialgu dotsetakseeli annuses 75 mg/m² kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kellel trombotsüütide madalseis eelmises tsükklis oli < 25 000 rakku/mm³ või patsientidel, kellel esines febrilist neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsükklites langetada tasemele 65 mg/m². 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 toksilisus, mis pole möödunud veel ka järgmise dotsetakseeli/kapetsitabiini manustamise ajaks, tuleb ravi edasi lükata, kuni toksilisuse raskusaste on 0...1 ning jätkata 100% algannustega.
- Kui patsiendil tekib teist korda 2. raskusastme toksilisus või tekib esimest korda 3. raskusastme toksilisus ükskõik mis ajal ravitsükli jooksul, tuleb ravi edasi lükata kuni toksilisuse raskusaste on 0...1 ning seejärel jätkata dotsetakseeliga annuses 55 mg/m².
- Kui toksilisus tekib uuesti mõnes järgmises tsükklis, või tekib 4. raskusastme toksilisus, tuleb ravi dotsetakseeliga lõpetada.

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

Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

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

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

Olulise tähtsusega SCCHN kliinilises uuringus soovitati patsientidele, kellel tekkis tüsistunud neutropeenia (k.a. kauakestev neutropeenia, febriline neutropeenia või infektsioon), kasutada

G–CSF-i profülaktiliseks kaitseks (nt 6...15 päeval) kõigis järgnevates ravitsükklites.

Patsientide erirühmad:

Maksakahjustus

Dotsetakseeli monoterapia annuses 100 mg/m² farmakokineetilistele andmetele tuginedes soovitatakse patsientidele, kellel nii transaminaaside (ALAT ja/või ASAT) aktiivsus on tõusnud enam kui 1,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (*upper limit of the normal range*, ULN) kui ka alkaalne fosfataas enam kui 2,5 korda üle ULN, dotsetakseeli annust 75 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidel, kelle seerumi bilirubiinisaldus > ULN ja/või ALAT ja ASAT > 3,5 korda ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korda ULN, ei soovitata annuse vähendamist, vaid dotsetakseeli on lubatud kasutada ainult äärmise vajaduse korral.

Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kellel ALAT või ASAT oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiin > 1 x ULN, ei saa nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks anda ning dotsetakseeli on lubatud kasutada ainult range näidustuse korral. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Lapsed

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

Dotsetakseeli kasutamine lastel pole asjakohane rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärmevähi, maovähi ning pea ja kaelapiirkonna vähi näidustustel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüngaalse kartsinoomi korral.

Eakad

Selle patsientide rühma farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei ole erijuhiseid kasutamiseks eakatel patsientidel.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga soovitatakse 60–aastastel või vanematel patsientidel kapetsitabiini algannust vähendada kuni 75% võrra (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

Teiste ravimite kasutamisel kombinatsioonravis dotsetakseeliga kehtivad ka vastavate ravimite vastunäidustused.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rinnanäärmevähi ja mitteväikerakk kopsuvähi korral võib vastunäidustuse puudumisel premedikatsioon suukaudsete kortikosteroididega, nt deksametasoon 16 mg ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades üks päev enne dotsetakseeli manustamist, vähendada vedeliku retentsiooni teket ja raskust ning ülitundlikkusreaktsioonide raskust. Eesnäärmevähi korral manustatakse premedikatsiooniks deksametasooni 8 mg suu kaudu 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.2).

Hematoloogilised muutused

Dotsetakseeli kõige sagedasem kõrvaltoime on neutropeenia. Neutrofiilide madalseisu mediaan oli 7. päeval, ent eelnevalt agressiivset ravi saanud patsientidel võib see intervall lühem olla. Kõigil

dotsetakseeliga ravitavatel patsientidel tuleb sageli teha täisvere kontrollanalüüse. Ravi dotsetakseeliga võib jätkata neutrofiilide arvu jõudmisel ≥ 1500 rakku/ mm^3 (vt lõik 4.2).

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

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

Dotsetakseeli, doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidi (TAC) kombinatsiooniga ravitavatel patsientidel tekkis väiksemal määral febrilset neutropeeniat ja/või neutropeenilist infektsiooni, kui nad said esmast G-CSF-i profülaktikat. Esmast G-CSF-i profülaktikat tuleb kaaluda patsientidel, kes saavad TAC-ravi rinnanäärmevähi adjuvantravis, et vähendada komplitseeritud neutropeenia (febrilne neutropeenia, pikaajaline neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) riski. TAC-ravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (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 „Hematoloogilised muutused“ 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, mistõttu peaksid vahendid hüpotensiooni ja bronhospasmi raviks olema käepärast.

Ülitundlikkusreaktsioonide esinemisel ei nõua kergemad sümptomid, nagu nahaõhetus või lokaalsed nahareaktsioonid, ravi katkestamist. Rasketel reaktsioonidel (nt raske hüpotensioon, bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem) korral peab dotsetakseeli manustamise kohe katkestama ja rakendama asjakohast ravi. Patsientidele, kellel on tekkinud rasked ülitundlikkusreaktsioonid, ei tohi dotsetakseeli uuesti manustada.

Patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud ülitundlikkusreaktsioone paklitakseeli suhtes, võib olla risk ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas rasketel ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks dotsetakseeli suhtes. Neid patsiente tuleb ravi alustamisel dotsetakseeliga hoolikalt jälgida.

Nahareaktsioonid

On täheldatud tursega lokaalset nahaerüteemi jäsemetel (peopesad ja jalatallad) järgneva deskvamatsiooniga. On esinenud raskeid sümptomeid, nagu lööve koos järgneva deskvamatsiooniga, mistõttu tuli ravi dotsetakseeliga katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

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

Vedelikupeetus

Raske vedelikupeetusega (nt pleura efusioon, perikardi efusioon ja astsiit) patsiente peab hoolikalt jälgima.

Respiratoorsed häired

Teatatud on ägedast respiratoorse distressi sündroomist, interstitsiaalsest pneumooniast/

pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, kopsufibroosist ja hingamispuudulikkusest, mis võivad lõppeda surmaga. Patsientidel, kes saavad samal ajal kiiritusravi, on teatatud kiirituspneumoniidist.

Kui tekivad kopsusümptomid või need süvenevad, tuleb patsiente hoolikalt jälgida, kohe uurida ja asjakohaselt ravida. Diagnoosi kinnitamiseni on soovitatav katkestada ravi dotsetakseeliga. Seisundit võib parandada varane toetavate meetmete kasutamine. Hoolikalt tuleb hinnata dotsetakseeliga ravi jätkamise kasulikkust.

Maksakahjustus

Monoteraapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/m² saavatel patsientidel, kellel transaminaaside (ALAT ja/või ASAT) aktiivsus seerumis on > 1,5 korda ULN ja alkaalse fosfataasi aktiivsus on > 2,5 korda ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks nagu toksiline surm, sh sepsis ning mao-seedetrakti verejooks, mis võib viia surmani, febriline neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit ja asteeniam. Seetõttu soovatakse maksafunktsiooni testi kõrgeenenud näitajatega patsientidele dotsetakseeli annust 75 mg/m² ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb kontrollida ravi alguses ning iga ravitsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on > ULN ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on > 3,5 korda ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus on > 6 korda ULN, ei soovitata annuse vähendamist vaid dotsetakseeli on neil lubatud kasutada ainult range näidustuse korral.

Olulise tähtsusega kliinilise uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT ja/või ASAT oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiin > 1x ULN, nimetatud patsientide kohta ei saa soovitusi annuse kohandamiseks anda ning dotsetakseeli on lubatud kasutada ainult range näidustuse korral. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

Neerukahjustus

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Närvisüsteem

Raske 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 (doksorubitsiin või epirubitsiin) sisaldavat keemiaravi. Tekkiv südamepuudulikkus võib olla mõõdukas kuni raske, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

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

Dotsetakseeli kombinatsioonravi doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidiga saavatel patsientidel on teatatud ventrikulaarsest arütmias, sh ventrikulaarsest tahhükardiast (mõnikord surmaga lõppenud) (vt lõik 4.8). Soovitatav on enne ravi alustamist dotsetakseeliga hinnata südamefunktsiooni.

Silma kahjustused

Dotsetakseeliga ravi ajal on teatatud patsientidel tsüstoidsest makulaarsest ödeemist. Patsiendid, kellel tekivad nägemishäired, peavad koheselt läbi tegema põhjaliku nägemiskontrolli. Tsüstoidse makulaarse ödeemi korral tuleb ravi dotsetakseeliga katkestada ja alustada asjakohast ravi (vt lõik 4.8).

Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

Teisi primaarseid pahaloomulisi kasvajaid on kirjeldatud dotsetakseeli tarvitamisel kombinatsioonis teadaolevalt teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate tekkega seotud vähivastaste ravimitega. Teised primaarsed pahaloomulised kasvajad (sh äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom ja mitte-Hodgkini lümfoom) võivad tekkida kuid või aastaid pärast dotsetakseeli sisaldavat ravi. Patsiente tuleb teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom

Dotsetakseeli kasutamisel on pärast esimest või teist tsüklit teatatud tuumori lüüsi sündroomist (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel on risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks (nt neerukahjustus, hüperurikeemia, mahukas kasvaja, kasvaja kiire progresseerumine), tuleb hoolikalt jälgida. Enne ravi alustamist on soovitatav korrigeerida dehüdratsiooni ja ravida kõrget kusihappesisaldust.

Muud

Kontratseptiivseid vahendeid peavad kasutama ravi ajal nii mehed kui naised ning mehed vähemalt kuus kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

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

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Komplitseerunud neutropeenia

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

Gastrointestinaalsed reaktsioonid

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

Südame paispuudulikkus

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

Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

Eakad

Üle 70-aastaste patsientide kohta on saada piiratud hulgal andmeid dotsetakseeli kasutamise kohta kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga.

Hoiatused kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral

Eesnäärmevähi uuringus (TAX 327) manustati dotsetakseeli iga 3 nädala järel 333 patsiendile, kellest 209 patsienti olid vähemalt 65-aastased ja 68 patsienti vanemad kui 75-aastased. Dotsetakseeli manustamisel iga 3 nädala järel ilmnemise küünne muutused üle 65-aastastel patsientidel $\geq 10\%$ kõrgema sagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, diarröa, anoreksia ja perifeerne turse ilmnemise $\geq 10\%$ kõrgema sagedusega üle 75-aastastel patsientidel, võrreldes alla 65-aastastega.

Hoiatused hormoon tundliku eesnäärmevähi korral

300 patsiendist (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti II faasi osas), kes osalesid maovähi kombinatsioonravi uuringus dotsetakseeli, tsiplatiini ja 5-fluorouratsiiliga, olid 74 patsienti vähemalt 65-aastased ja 4 patsienti vähemalt 75-aastased. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli eakatel

patsientidel 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 patsiente, kes saavad TCF-ravi, peab hoolikalt jälgima.

Abiained

Ravim sisaldab 265mg alkoholi (etanooli) infusioonilahuse kontsentradi ühes ml-s, mis vastab 26% w/w-le. Alkoholi sisaldus selle ravimi ml-s vastab 7 ml õllele või 3ml veinile.

Täiskasvanule kehakaaluga 70kg ravimi annuse 100mg/m² manustamise tulemusel on etanooli plasmakontsentratsioon ligikaudu 71mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 11,8mg 100ml-s.

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et dotsetakseeli metabolismi võib mõjutada selliste ainete samaaegne manustamine, mis indutseerivad või inhibeerivad tsütokroomi P450–3A või metaboliseeruvad selle vahendusel (mistõttu võivad ensüümi konkureerivalt inhibeerida), nt tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb olla tähelepanelik, kui patsiente ravitakse samaaegselt nende ravimitega, sest on märkimisväärne oht koostoimete tekkeks.

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suurenda, tingituna biotransformatsiooni aeglustumisest. Kui CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin ja vorikonasool) samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb tagada hoolikas kliiniline jälgimine ja ravi ajal CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitoriga võib olla vajalik dotsetakseeli annuse kohandamine (vt lõik 4.4). Farmakokineetika uuringus, kus 7 patsiendile manustati dotsetakseeli koos CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooliga, vähenes märkimisväärselt, 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 dotsetakseeli võimalikku *in vivo* koostoimet samaaegselt manustatud ravimitega ei ole ametlikult uuritud, ei mõjutanud *in vitro* koostoime tugevalt valguga seonduvate ravimite (nt 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 koosmanustamine ei mõjutanud nende farmakokineetikat. Piiratud andmed ühest kontrollimata uuringust viitasid dotsetakseeli ja karboplatiini koostoimele. Kombinatsioonravis dotsetakseeliga oli karboplatiini kliirens ligikaudu 50% kõrgem karboplatiini monoterapia korral esinenust.

Alkoholi kogus selles ravimis võib mõjutada teiste ravimite toimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dotsetakseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. On näidatud, et küülikutel ja rottidel on dotsetakseel nii embrüotoksiline kui ka fetotoksiline ja vähendab rottide fertiilsust. Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib dotsetakseeli manustamine rasedatele põhjustada lootekahjustusi. Seetõttu ei tohi dotsetakseeli raseduse ajal kasutada, välja arvatud kindlal näidustusel.

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

Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid eritumine inimese rinnapiima ei ole teada.

Sellest tulenevalt, kuna esineb oht kõrvaltoimete tekkeks imikutel, tuleb rinnaga toitmine ravi ajaks dotsetakseeliga katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes on dotsetakseel genotoksiline ja võib mõjutada isaste loomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

Seetõttu tuleb dotsetakseeliga ravitavatel meestel soovitada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi mitte viljastada last ning enne ravi küsida sperma konserveerimise kohta nõu.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõikide näidustuste ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed, mida peetakse võimalikult või tõenäoliselt seotuks dotsetakseeliga, on saadud:

- 1 312 ja 121 patsiendi monoterapial 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 (TAX 327) kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed);
- 1 276 patsiendil (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805) kombinatsioonravil dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on andmed kliiniliselt oluliste raviga seotud kõrvaltoimete 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.

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

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

Dotsetakseeliga on sageli täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, need on tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Sagedamad sümptomid olid nahaõhetus, lööve koos sügelusega või ilma, pigistustunne rinnus, seljavalu, düspnoe, palavik või külmavärinad. Rasketele reaktsioonidele olid iseloomulikud 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, sh lokaliseeritud lööve, mis ilmsid peamiselt käe- ja jalalabadel (k.a raskekujuline palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom), samuti käsivartel, näol või rindkerel. Sageli kaasnes lööbega sügelus. Lööve esines enamasti ühe nädala jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni. Harvem tekkisid rasked sümptomid, nagu lööve sellele järgneva deskvamatsiooniga, mis harva põhjustasid dotsetakseeliga ravi 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

Infusioonikoha reaktsioonid olid enamasti kerged ning väljendusid hüperpigmentatsiooni, põletiku, nahapunetuse või -kuivuse, flebiidi või ekstravasatsiooni ja veenitursena.

Esinesid vedelikupeetuse juhud, sh perifeerne turse ja harvem pleura efusioon, perikardi efusioon, astsiit ja kehakaalu suurenemine. Perifeerne turse algab enamasti alajäsemetelt ja võib generaliseeruda kehakaalu tõusuga 3 kg võrra või rohkem. Vedelikupeetuse esinemissagedus ja raskusaste on kumuleeruvad (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina dotsetakseel 100 mg/m² monoterapia kasutamine rinnanäärmevähi korral

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid (3./4. aste: 5,7%, sh sepsis ja pneumoonia, fataalne 1,7%)	Infektsioonid koos 4. astme neutropeeniaga (3./4. aste: 4,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 76,4%) Aneemia (3./4. aste: 8,9%) Febriilne neutropeenia	Trombotsütopeenia (4. aste: 0,2%)	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 5,3%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 4,1%) Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 4%) Düsgeusia (raske: 0,07%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertensioon Hemorraagia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (raske: 2,7%)		
Seedetrakti häired	Stomatiit (3./4. aste: 5,3%) Diarröa (3./4. aste: 4%) Iiveldus (3./4. aste: 4%) Oksendamine (3./4. aste: 3%)	Kõhukinnisus (raske: 0,2%) Kõhuvalu (raske: 1%) Gastrointestinaalne hemorraagia (raske: 0,3%)	Ösofagiit (raske: 0,4%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Nahareaktsioon (3./4. aste: 5,9%) Küünte kahjustus (raske: 2,6%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske: 1,4%)	Artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus (raske: 6,5%) Asteenia (raske: 11,2%) Valu	Infusioonikoha reaktsioon Mittetekardiaalne valu rindkeres (raske: 0,4%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Uuringud		3./4. astme bilirubiini sisalduse tõus veres (< 5%) 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres (< 4%) 3./4. astme ASAT tõus (< 3%) 3./4. astme ALAT tõus (< 2%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus dotsetakseel 100 mg/m² kasutamisel monoteerapiana rinnanäärmevähi korral

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Närvisüsteemi häired

Kõrvaltoimete pöörduvuse andmed on olemas 35,3% patsientide kohta, kellel tekkis neurotoksilisus pärast monoteerapiat dotsetakseliga 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 raske vedelikupeetuse algus, võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan 489,7 mg/m²); sellest teatati mõnedel patsientidel ravi alguses.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina dotsetakseel 75 mg/m² monoteerapia kasutamisel mitteväikerakk-kopsuvähi korral

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid (3./4. aste: 5%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 54,2%) Aneemia (3./4. aste: 10,8%) Trombotsütopeenia (4. aste: 1,7%)	Febriilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte raske)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,8%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 2,5%)
Südame häired		Arütmia (mitte raske)
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 3,3%) Stomatiit (3./4. aste: 1,7%) Oksendamine (3./4. aste: 0,8%) Diarröa (3./4. aste: 1,7%)	Kõhukinnisus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,8%)	Küünte kahjustus (raske: 0,8%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (raske: 12,4%) Vedelikupeetus (raske: 0,8%) Valu	
Uuringud		3./4. astme bilirubiini sisalduse tõus veres (< 2%)

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina dotsetakseel 75 mg/m² ja doksorubitsiini kombinatsiooni kasutamisel rinnanäärmevähi korral

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Uuringud		3./4. astme bilirubiini sisalduse tõus veres (< 2,5%) 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres (< 2,5%)	3./4. astme ASAT tõus (< 1%) 3./4. astme ALAT tõus (< 1%)

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina dotsetakseel 75 mg/m² ja tsisplatiini kombinatsiooni kasutamisel mitteväikerakk-kopsuvähi korral

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 5,7%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (4. aste: 51,5%) Aneemia (3./4. aste: 6,9%) Trombotsütopeenia (4. aste: 0,5%)	Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 2,5%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 3,7%) Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 2%)		
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon (3./4. aste: 0,7%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 9,6%) Oksendamine (3./4. aste: 7,6%) Diarröa (3./4. aste: 6,4%) Stomatiit (3./4. aste: 2%)	Kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Küünte kahjustus (raske: 0,7%) Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,2%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske: 0,5%)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Astenia (raske: 9,9%) Vedelikupeetus (raske: 0,7%) Palavik (3./4. aste: 1,2%)	Infusioonikoha reaktsioon Valu	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Uuringud		3./4. astme bilirubiini sisalduse tõus veres (2,1%) 3./4. astme ALAT tõus (1,3%)	3./4. astme ASAT tõus (< 1%) 3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres (0,3%)

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina dotsetakseel 100 mg/m² ja trastuzumabi kombinatsiooni kasutamisel rinnanäärmevähi korral

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus dotsetakseel 100 mg/m² ja trastuzumabi kombinatsiooni kasutamisel rinnanäärmevähi korral

Südame häired

Kliiniliselt avaldunud südamepuudulikkust esines 2,2% dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest, võrreldes 0% dotsetakseeli monoterapia korral. 64% dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest ja 55% dotsetakseeli monoterapiat saanud patsientidest oli eelneva adjuvantravina manustatud 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 neutropeenia, võrreldes 22%, NCI-CTC kriteeriumite alusel). Tuleb märkida, et tõenäoliselt on tegemist alahindamisega, sest dotsetakseeli monoterapia annuses 100 mg/m² põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97% patsientidest, sellest 76% 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febriilse

neutropeenia/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptin'i ja dotsetakseeliga (23% võrreldes 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina dotsetakseel 75 mg/m² ja kapetsitabiini kombinatsiooni kasutamisel rinnanäärmevähi korral

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

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina dotsetakseel 75 mg/m² ja prednisooni või prednisolooni kombinatsiooni kasutamisel kastratsiooniresistentse metastaatilise eesnäärmevähi korral

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

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

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina dotsetakseel 75 mg/m² ja doksorubiini ning tsüklofosfamiidi kombinatsiooni kasutamisel lümfisõlm-siiretega (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta (GEICAM 9805) patsientidel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral (koondandmed)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 2,4%) Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 3%) Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%) Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%) Febriilne neutropeenia (3/4 aste: ei ole asjakohane)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%) Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,1%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%)	Minestus (3./4. aste: 0%) Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%) Unisus (3/4 aste: 0%)
Silma kahjustused	Konjunktiviit (3./4. aste: < 0,1%)	Pisaravoolu suurenemine (3./4. aste: < 0,1%)	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 0,2%)	
Vaskulaarsed häired	Kuumahood (3./4. aste: 0,5%)	Hüpotensioon (3./4. aste: 0%) Flebiit (3./4. aste: 0%)	Lümfödeem (3./4. aste: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha (3./4. aste: 0%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 5%) Stomatiit (3./4. aste: 6%) Oksendamine (3./4. aste: 4,2%) Diarröa (3./4. aste: 3,4%) Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%)	Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (püsiv <3%) Naha kahjustus (3./4. aste: 0,6%) Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (3./4. aste: 0,7%) Artralgia (3./4. aste: 0,2%)		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa (3/4 aste: ei ole asjakohane)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (3./4. aste: 10%) Palavik (3./4. aste: ei ole asjakohane) Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%)		
Uuringud		Kehakaalu tõus (3/4 aste: 0%) Kehakaalu langus (3./4. aste: 0,2%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus dotsetakseel 75 mg/m² ja doksorubiitsiini ning tsüklofosfamiidi kombinatsiooni kasutamisel lümfisölm-siiretega (TAX 316) ja lümfisölm-siireteta (GEICAM 9805) patsientidel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral

Närvisüsteemi häired

Uuringus TAX316 algas perifeerne neuropaatia raviperioodi ajal ja kestis jälgimisperioodil 84 patsiendil (11,3%) TAC rühmas ja 15 patsiendil (2%) FAC rühmas. Jälgimisperioodi lõpus (jälgimisaja mediaan 8 aastat) täheldati perifeerset sensoorset neuropaatiat 10 patsiendil (1,3%) TAC rühmas ja 2 patsiendil (0,3%) FAC rühmas.

Uuringus GEICAM9805 algas perifeerne neuropaatia raviperioodi ajal ja kestis jälgimisperioodil 10 patsiendil (1,9%) TAC rühmas ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas. Jälgimisperioodi lõpus (jälgimisaja mediaan 10 aastat ja 5 kuud) täheldati perifeerset sensoorset neuropaatiat 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 1 patsiendil (0,2%) FAC rühmas.

Südame häired

Uuringus TAX316 tekkis TAC rühmas 26 patsiendil (3,5%) ja FAC rühmas 17 patsiendil (2,3%) südame paispuudulikkus. Igas rühmas diagnoositi kõigil patsientidel peale ühe enam kui 30 päeva

pärast ravi lõppu südame paispuudulikkus. Südamepuudulikkuse tõttu suri TAC rühmas 2 ja FAC rühmas 4 patsienti.

GEICAM9805 uuringu jälgimisperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik jälgimisaja mediaan 10 aastat ja 5 kuud) ei olnud TAC rühmas ühelgi patsiendil kroonilist südamepuudulikkust. Üks patsient TAC rühmas suri dilateeruva kardiomiopaatia tõttu ja kroonilist südamepuudulikkust täheldati 1 patsiendil (0,2%) FAC rühmas.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Uuringus TAX316 teatati kestvast alopeetsiast pärast kemoterapia lõppu kuni järelkontrolliperioodini TAC rühmas 687 patsiendil 744-st (92,3%) ja FAC rühmas 645 patsiendil 736-st (87,6%).

Jälgimisperioodi lõpus (tegelik jälgimisaja mediaan 8 aastat) täheldati kestvat alopeetsiat 29-l TAC patsiendil (3,9%) ja 16-l FAC patsiendil (2,2%).

GEICAM9805 uuringus algas alopeetisa raviperioodi ajal ja püsis jälgimisperioodil, seda täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes jälgimisperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas. Jälgimisperioodi lõpus (jälgimisaja mediaan 10 aastat ja 5 kuud) täheldati alopeetsiat 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 1 patsiendil (0,2%) FAC rühmas.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Uuringus TAX316 täheldati amenorröad, mis algas raviperioodil ja kestis jälgimisperioodil, 202 patsiendil 744-st TAC rühmas (27,2%) ja 125 patsiendil 736-st FAC rühmas (17,0%).

Jälgimisperioodi lõpus (jälgimisaja mediaan 8 aastat) täheldati amenorröad 121 patsiendil 744-st TAC rühmas (16,3%) ja 86 patsiendil FAC rühmas (11,7%).

Uuringus GEICAM9805 täheldati amenorröad, mis algas raviperioodil ja kestis jälgimisperioodil, 18 patsiendil TAC rühmas (3,4%) ja 5 patsiendil FAC rühmas (1,0%). Jälgimisperioodi lõpus (jälgimisaja mediaan 10 aastat ja 5 kuud) täheldati amenorröad 7 patsiendil TAC rühmas (1,3%) ja 4 patsiendil FAC rühmas (0,8%).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Uuringus TAX316 täheldati perifeerset turset, mis tekkis raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, 119 patsiendil 744-st TAC rühmas (16,0%) ja 23 patsiendil 736-st FAC rühmas (3,1%). Jälgimisperioodi lõpus (tegelik jälgimisaja mediaan 8 aastat) täheldati perifeerset turset 19 patsiendil TAC rühmas (2,6%) ja 4 patsiendil FAC rühmas (0,5%). Uuringus TAX 316 täheldati ravi ajal tekkinud lümfödeemi, mis tekkis raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, 11 patsiendil 744-st TAC rühmas (1,5%) ja 1 patsiendil 736-st FAC rühmas (0,1%). Jälgimisperioodi lõpus (tegelik jälgimisaja mediaan 8 aastat) täheldati lümfödeemi 6 patsiendil TAC rühmas (0,8%) ja 1 patsiendil FAC rühmas (0,1%).

Uuringus TAX316 täheldati asteeniat, mis tekkis raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, 236 patsiendil 744-st TAC rühmas (31,7%) ja 180 patsiendil 736-st FAC rühmas (24,5%).

Jälgimisperioodi lõpus (tegelik jälgimisaja mediaan 8 aastat) täheldati asteeniat 29 patsiendil TAC rühmas (3,9%) ja 16 patsiendil FAC rühmas (2,2%).

Uuringus GEICAM9805 täheldati perifeerset turset, mis tekkis raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, 4 patsiendil TAC rühmas (0,8%) ja 2 patsiendil FAC rühmas (0,4%). Jälgimisperioodi lõpus (jälgimisaja mediaan 10 aastat ja 5 kuud) ei täheldatud TAC rühmas ühelgi patsiendil perifeerset turset (0%), FAC rühmas püsis 1 patsiendil (0,2%) perifeerne turse. Lümfödeemi, mis tekkis ravi ajal ja jäi püsis jälgimisperioodil, täheldati 5 patsiendil TAC rühmas (0,9%) ja 2 patsiendil FAC rühmas (0,4%). Jälgimisperioodi lõpus täheldati lümfödeemi 4 patsiendil TAC rühmas (0,8%) ja 1 patsiendil FAC rühmas (0,2%). Ravi ajal tekkinud asteeniat, mis püsis jälgimisperioodil, täheldati 12 patsiendil TAC rühmas (2,3%) ja 4 patsiendil FAC rühmas (0,8%). Jälgimisperioodi lõpus (tegelik jälgimisaja mediaan 8 aastat) täheldati asteeniat 2 patsiendil TAC rühmas (0,4%) ja 2 patsiendil FAC rühmas (0,4%).

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

Pärast 10-aastast jälgimisperioodi teatati uuringus TAX316 ägedast leukeemiast 3-l TAC patsiendil 744-st (0,4%) ja 1-l FAC patsiendil 736-st (0,1%). Üks TAC rühma patsient (0,1%) ja 1 FAC rühma

patsient (0,1%) surid ägeda müeloidse leukeemia tõttu jälgimisperioodi ajal (jälgimisaja mediaan 8 aastat). Müelodüsplastilisest sündroomist teatati 2-l TAC patsiendil 744-st (0,3%) ja 1-l FAC patsiendil 736-st (0,1%).

GEICAM 9805 uuringu 10-aastase järelkontrolliperioodi lõpuks tekkis äge leukeemia 1 patsiendil 532-st (0,2%) TAC rühmas. FAC rühmas ei teatatud ühestki juhust. Kummaski ravirühmas ei diagnoositud ühelgi patsiendil müelodüsplastilist sündroomi.

Neutropeenilised tüsistused

Alljärgnev tabel näitab, et 4. astme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeenilise infektsiooni esinemissagedus on vähenenud patsientidel, kes said esmast G-CSF-i profülaktikat, mis pärast muutus kohustuslikuks TAC rühmas (uuring GEICAM).

Neutropeenilised tüsistused patsientidel, kes said TAC-ravi kas koos esmase G-CSF-i profülaktikaga või ilma (GEICAM 9805)

	<u>Ilma G-CSF-i profülaktikata</u> <u>(n = 111)</u> <u>n (%)</u>	<u>G-CSF-i profülaktikaga</u> <u>(n = 421)</u> <u>n (%)</u>
<u>Neutropeenia (4. aste)</u>	<u>104 (93,7)</u>	<u>135 (32,1)</u>
Febriilne neutropeenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeniline infektsioon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeniline infektsioon (3...4. aste)	2 (1,8)	5 (1,2)

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina dotsetakseel 75 mg/m² ja tsisplatiini ning 5-fluorouratsiili kombinatsiooni kasutamisel mao adenokartsinoomi korral

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon Infektsioon (3./4. aste: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (3./4. aste: 20,9%) Neutropeenia (3./4. aste: 83,2%) Trombotsütopeenia (3./4. aste: 8,8%) Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)	Pearinglus (3./4. aste: 2,3%) Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0%)
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)
Südame häired		Arütmia (3./4. aste: 1,0%)
Seedetrakti häired	Diarröa (3./4. aste: 19,7%) Iiveldus (3./4. aste: 16%) Stomatiit (3./4. aste: 23,7%) Oksendamine (3./4. aste: 14,3%)	Kõhukinnisus (3./4. aste: 1,0%) Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,0%) Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,7%)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%)	Lööve, sügelus (3./4. aste: 0,7%) Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,7%) Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 19,0%) Palavik (3./4. aste: 2,3%) vedelikupeetus (raske/eluohulik: 1%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus dotsetakseel 75 mg/m² ja tsisplatiini ning 5-fluorouratsiili kombinatsiooni kasutamisel mao adenokartsinoomi korral

Vere ja lümfisüsteemi häired

Febriilne neutropeenia tekkis 17,2% patsientidest ja neutropeeniline infektsioon 13,5% patsientidest, sõltumata G-CSF-i 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 kokkuvõtte tabelina dotsetakseel 75 mg/m² ja tsisplatiini ning 5-fluorouratsiili kombinatsiooni kasutamisel pea ja kaelapiirkonna vähi korral

- Induktsioonkeemiaravi, millele järgnes kemoterapia (TAX323)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4. aste: 6,3%) Neutropeeniline infektsioon		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid)		Kasvaja valu (3./4. aste: 0,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4. aste: 76,3%) Aneemia (3./4. aste: 9,2%) Trombotsütopeenia (3./4. aste: 5,2%)	Febriilne neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte raske)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/parosmia Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,6%);	Pearinglus	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus Konjunktiviit	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmiskahjustus	
Südame häired		Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)	Arütmia (3./4. aste: 0,6%)
Vaskulaarsed häired		Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4. aste: 0,6%) Stomatiit (3./4. aste: 4,0%) Diarröa (3./4. aste: 2,9%) Oksendamise (3./4. aste: 0,6%)	Kõhukinnisus Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,6%) Kõhuvalu Düspepsia Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)	Sügelev lööve Naha kuivus Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4. aste: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4. aste: 3,4%) Püreksia (3./4. aste: 0,6%) Vedelikupeetus Ödeem		
Uuringud		Kehakaalu tõus	

- Induktsioonkeemiaravi, millele järgneb kemoradioterapia (TAX324)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed ≥	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (3./4.aste: 3,6%)	Neutropeeniline infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		Vähivalu (3./4.aste: 1,2%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (3./4.aste: 83,5%) Aneemia (3./4.aste: 12,4%) Trombotsütopeenia (3./4.aste: 4,0%) Febriilne neutropeenia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (3./4.aste: 12,0%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/parosmia (3./4.aste: 0,4%) Perifeerne sensoorne	Peeringlus (3./4.aste: 2,0%) Perifeerne motoorne	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed ≥	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
	neuropaatia (3./4.aste: 1,2%)	neuropaatia (3./4.aste: 0,4%)	
Silma kahjustused		Suurenenud pisaraeritus	Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmiskahjustus		
Südame häired		Arütmia (3./4.aste: 2,0%)	Müokardi isheemia
Vaskulaarsed häired			Venoossed häired
Seedetrakti häired	Iiveldus (3./4.aste: 13,9%) Stomatiit (3./4.aste: 20,7%) Oksendamine (3./4.aste: 8,4%) Kõhulahtisus (3./4.aste: 6,8%); Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4.aste: 12,0%) Kõhukinnisus (3./4.aste: 0,4%)	Düspepsia (3./4.aste: 0,8%) Valu seedetraktis (3./4.aste: 1,2%) Verejooks seedetraktist (3./4.aste: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (3./4.aste: 4,0%) Sügelev lööve	Nahakuivus; Deskvamatsioon	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (3./4.aste: 0,4%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (3./4.aste: 4,0%) Palavik (3./4.aste: 3,6%) Vedelikupeetus (3./4.aste: 1,2%) Turse (3./4.aste: 1,2%)		
Uuringud	Kehakaalu langus		Kehakaalu tõus

Turuletulekujärgne kogemus

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajak (sh tsüstid ja poliüübid)

Dotsetakseeli tarvitamisel kombinatsioonis muude teadaolevalt teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajakate tekkega seotud vähivastaste ravimitega on teavitatud teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajakate, sh mitte-Hodgkini lümfoomi esinemisest (esinemissagedus teadmata). Dotsetakseeli, doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi (TAC) saanud rinnanäärmevähiga patsientide kesksetes registreerimisuuringutes on teatatud ägedast müeloidsest leukeemiast ja müelodüsplastilisest sündroomist (esinemissagedus aeg-ajalt).

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Immuunsüsteemi häired

Teatatud on mõnest anafülaktilise šoki juhtumist, mis mõnikord lõppes surmaga. Ülitundlikkusreaktsioonidest (esinemissagedus teadmata) dotsetakseelile on teatatud patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud ülitundlikkusreaktsioone paklitakseeli suhtes.

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 pisaravoolust koos konjunktiviidiga või ilma, nagu ka pisarajuha obstruktsiooni tagajärjel tekkinud ülemäärast pisaratevoolust. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstoidse makulaarse turse juhtudest.

Kõrva ja labürindi kahjustused

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

Südame häired

Harva on teatatud müokardiinfarktist.

Dotsetakseeli ja doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi saanud patsientidel on teatatud ventrikulaarsest arütmiasst, sh ventrikulaarsest tahhükardiast (esinemissagedus teadmata), mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Vaskulaarsed häired

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harva on teatatud ägedast respiratoorsest distress-sündroomist, interstitsiaalsest pneumooniast/ pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pulmonaarsest fibroosist ja hingamispuudulikkusest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Harva on teatatud radiatsioonpneumoniidi tekkest patsientidel, kes saavad samaaegset kiiritusravi.

Seedetrakti häired

Teatatud on enterokoliidi, sh koliidi, isheemilise koliidi ja neutropeenilise enterokoliidi harvadest juhtudest, mis võivad lõppeda surmaga (esinemissagedus teadmata).

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

Maksa ja sapiteede häired

Väga harva on teatatud hepatiidi juhtudest, mis ennekõike eelneva maksakahjustusega patsientidel on mõnikord lõppenud surmaga.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Dotsetakseeliga seoses on teatatud naha erütematoosluupusest, bulloosse lööbe juhtudest nagu multiformne erütem ning rasketest nahakõrvaltoimetest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga seoses on täheldatud sklerodermale sarnaseid muutusi, millele on eelnenud perifeerne lümfödeem. On teatatud püsivast alopeetsiast (esinemissagedus teadmata).

Neerude ja kuseteede häired

Teatatud on neerufunktsiooni kahjustusest ja neerupuudulikkusest. Ligikaudu 20% nendest juhtudest ei esinenud eelnevaid ägeda neerupuudulikkuse riskitegureid, nagu samaaegne nefrotoksiliste ravimite kasutamine ja seedetrakti häired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

Süstekoha reaktsiooni taastekkimist (dotsetakseeli teise piirkonda manustamisel nahareaktsiooni taastekkimine eelnevas ekstravasatsiooni kohas) on täheldatud eelneva ekstravasatsiooni piirkonnas (esinemissagedus teadmata).

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teatatud on elektrolüütide tasakaaluhäire juhtudest. Teatatud on hüponatreemiast, mis on peamiselt seotud dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga. Täheldati hüpokaleemiat, hüpomagneseemiat ja hüpokaltseemiat, mis tavaliselt olid seotud seedetrakti häiretega ja eriti kõhulahtisusega. Teatatud on ka tuumori lüüsi sündroomist (esinemissagedus teadmata).

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Dotsetakseeliga seoses on teatatud müosiidist (esinemissagedus teadmata)

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, taksaanid, ATC kood: L01CD02

Toimemehhanism

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse mikrotobulitesse ja inhibeerides nende eraldumist, põhjustades vaba tubuliini olulise vähenemise. Dotsetakseeli sidumine mikrotobulitesse 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 rakutsüklis sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvajavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rinnanäärmevähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamidiiga: adjuvantravi

Opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Mitmekeskuselise, avatud, randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantraviks patsientidel, kellel KPS $\geq 80\%$ ja vanus on 18...70 aastat. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmede haaratuse alusel (1...3, 4+), jagati 1491 patsienti juhuvaliku käigus 2 ravirühma: TAC ravirühm, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m^2 1 tund pärast doksorubiitsiini annuses 50 mg/m^2 ja tsüklofosfamidi annuses 500 mg/m^2 , või FAC ravirühm, kellele manustati doksorubiitsiini annuses 50 mg/m^2 ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m^2 ja tsüklofosfamidi annuses 500 mg/m^2 . Mõlemas raviskeemis oli 6 ravitsükli 3-nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli 1. päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravirühma patsientidele manustati antibakteriaalseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda ööpäevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravirühma östrogen- ja/või progesteronretseptor-positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi ravitsükli tamoksifeeni 20 mg ööpäevas aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravirühmas ja 72% patsientidest FAC ravirühmas. Teostati kaks vaheanalüüsi ja üks lõppanalüüs. Esimene vaheanalüüs oli kavandatud 3 aastat pärast poolte patsientide uuringusse kaasamist. Teine vaheanalüüs teostati siis, kui üldiselt oli kogutud 400 haigusvaba elulemuse juhtu, mis tõi kaasa järelkontrolli kestusega mediaanväärtuses 55 kuud. Lõppanalüüs tehti siis, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10-aastase järelkontrolli visiidini (v. a juhul, kui neil oli haigusvaba elulemus või kui nad kaotati enne järelkontrolli). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus ja teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Lõppanalüüs viidi läbi järelkontrolli tegeliku kestusega, mille mediaanväärtus oli 96 kuud. FAC rühmaga võrreldes näidati TAC rühmas oluliselt pikemat haigusvaba elulemust. FAC rühmaga võrreldes vähenes TAC rühma patsientidel 10. aastal haiguse taastekke esinemissagedus (TAC rühmas 39% ja FAC rühmas 45%), s. t absoluutse riski vähenemist 6% võrra ($p = 0,0043$). Võrreldes FAC-ga oli TAC korral ka üldine elulemus 10. aastal oluliselt suurenenud (TAC korral 76% ja FAC korral 69%), s. t absoluutne surma riski vähenemine 7% võtta ($p = 0,002$). Kuna patsientidel lümfisõlm-siiretega 4+ ei olnud kasu haigusvabale elulemusele ja üldisele elulemusele statistiliselt oluline, jäi TAC kasu/riski suhe lümfisõlm-siiretega 4+ korral tehtud lõppanalüüsis lõplikult sedastamata.

Üldiselt näitavad uuringutulemused positiivset TAC kasu/riski suhet võrreldes FAC-ga.

Analüüsiti eelnevalt määratud peamisi prognostilisi tegureid TAC-ravi patsientide alarühmas:

Patsientide alarühm	Patsientide arv	Haigusvaba elulemus			Üldine elulemus		
		Riskide suhe*	95% CI	p =	Riskide suhe*	95% CI	p =
Lümfisõlmede arv							
Üldine	745	0,8	0,68...0,93	0,0043	0,74	0,61...0,9	0,002
1...3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46...0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,7-1,09	0,2290	0,87	0,67...1,12	0,2746

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

Opereeritava lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga patsiendid, kes on sobivad kemoterapiaks (GEICAM9805)

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga adjuvantraviks patsientidel, kes sobivad keemiaraviks. Haiguse taastekke suure riskiga (1998. aasta Galleni kriteeriumite kohaselt: kasvaja suurus üle 2 cm ja/või negatiivne ER ja PR ja/või kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2. kuni 3. aste) ja/või vanus üle 35 eluaasta) opereeritava lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga 1060 patsienti

randomiseeriti adjuvantravina saama kas 75 mg/m^2 dotsetakseeli, mis manustati 1 tund pärast 50 mg/m^2 doksorubiini ja 500 mg/m^2 tsüklofosfamiidi manustamist (539 patsienti TAC rühmas), või 50 mg/m^2 doksorubiini, millele järgnes 500 mg/m^2 fluorouratsiili ja 500 mg/m^2 tsüklofosfamiidi manustamine (521 patsienti FAC rühmas). Mõlemaid raviskeeme manustati iga 3 nädala tagant 6 tsükli. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise infusioonina, teisi ravimeid manustati intravenoosselt ravitsükli esimesel päeval iga kolme nädala tagant. Esmane profülaktika G-CSF-iga tehti TAC rühmas kohustuslikuks pärast 230 patsiendi randomiseerimist. 4. astme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeenilise infektsiooni esinemine vähenes patsientidel, kes said esmast G-CSF-i profülaktikat (vt lõik 4.8). Mõlemas rühmas said ER+ ja/või PgR+ kasvajaga patsiendid pärast viimast kemoteraapia tsükli kuni 5 aasta jooksul üks kord ööpäevas 20 mg tamoksifeeni. Osalenud ravikeskustes kehtivate juhiste kohaselt määrati adjuvantne kiiritusravi 57,3% patsientidest TAC ravirühmas ja 51,2% patsientidest FAC ravirühmas.

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

Jälgimisperioodil mediaanse kestusega 77 kuud leiti TAC rühmas oluliselt pikemat haigusvaba elulemust võrreldes FAC rühmaga. TAC-ga ravitud patsientidel oli võrreldes FAC-ga ravitud patsientidega haiguse taastekke riski vähenemine 32% (riskisuhe 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, oli TAC rühmas üldine elulemus pikem, TAC-ga ravitud patsientidel esines surma riski vähenemine 24% (riskide suhe = 0,76, 95% CI (0,46...1,26, $p = 0,29$) võrreldes FAC-ga. Kuid üldise elulemuse jaotuvus ei olnud kahe rühma vahel 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.

Analüüsiti eelnevalt määratud peamisi prognostilisi tegureid TAC-ga ravitud patsientide alarühmas (järelkontrolliperioodi mediaanne kestus 77 kuud) (vt alljärgnev tabel).

Vaheanalüüsid adjuvantravi kohta lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi patsientide uuringus (ravikavatsuse analüüs)

Patsientide alarühm	TAC rühma patsientide arv	Haigusvaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
Üldine	539	0,68	0,49...0,93
Vanusekatekoria 1			
< 50 aasta	260	0,67	0,43...1,05
≥ 50 aasta	279	0,67	0,43...1,05
Vanusekatekoria 2			
< 35 aasta	42	0,31	0,11...0,89
≥ 35 aasta	497	0,73	0,52...1,01
Hormoonretseptori staatus			
Negatiivne	195	0,7	0,45...1,1
Positiivne	344	0,62	0,4...0,97
Kasvaja suurus			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43...1,1
>2 cm	254	0,68	0,45...1,04
Histoloogiline aste			
1. aste (sh mittehinatad astmed)	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
Menopausaalne staatus			
Premenopausaalne	285	0,64	0,40...1
Postmenopausaalne	254	0,72	0,47...1,12

*riskide (TAC/FAC) suhe alla 1 näitab, et haigusvaba elulemus TAC ravirühmas on pikem kui FAC ravirühmas.

Teostati täiendav alarühmade analüüs haigusvaba elulemuse kohta patsientidel, kes vastasid 2009. aasta St. Galleni kemoterapia kriteeriumitele (ravikavatsusega populatsioon). Analüüsi tulemused on esitatud alljärgnevalt

	TAC	FAC	Riskide suhe (TAC/FAC)	
Alarühmad	(n = 539)	(n = 521)	(95% CI)	p-väärtus
Vastavus suhtelisele kemoterapia 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 kasvaja suurus > 5 cm.

Eeldatav riskisuhe määrati Coxi proportsionaalse riskimudeliga, milles faktoriks oli ravirühm.

Dotsetakseeli monoterapia

Dotsetakseeliga annuses 100 mg/m² iga 3 nädala järel on teostatud kaks randomiseeritud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antraktsükliini raviga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsienti.

Patsientidel, kelle ravi alküüliva ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m² iga 3 nädala järel). Üldist elulemust (dotsetakseel 15 kuud *versus* doksorubitsiin 14 kuud, p = 0,38) või ravitoime kestvust (dotsetakseel 27 nädalat *versus* doksorubitsiin 23 nädalat, p = 0,54) mõjutamata andis dotsetakseel suurema ravile allumise protsendi (52% *versus* 37%, p = 0,01) ning aeg ravitoime saabumiseni oli lühem (12 nädalat *versus* 23 nädalat, p = 0,007). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedeliku retentsiooni tõttu, samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardialse toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud südame paispuudulikkuse juhtu).

Antratsükliini raviga 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 uuringu dotsetakseeli ohutusnäitajad olid kooskõlas II faasi uuringute ohutusnäitajatega (vt lõik 4.8).

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

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

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

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubitsiiniga

Doksorubitsiini (50 mg/m²) ja dotsetakseeli (75 mg/m²) kombinatsioon (AT raviharu) *versus* doksorubitsiini (60 mg/m²) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m²) kombinatsiooniga (AC raviharu) on läbi viidud üks suur randomiseeritud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitteravitud metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati ühel päeval iga 3 nädala järel.

- Aeg progresseerumiseni (*time to progression*, TTP) oli oluliselt pikem AT harus võrreldes AC haruga, p = 0,0138. TTP oli AT harus mediaanväärtusega 37,3 nädalat (95% CI: 33,4...42,1) ja AC harus 31,9 nädalat (95% CI: 27,4...36,0).
- Üldise ravivastuse määr (*overall response rate*, 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 haruga rohkem raskekujulist neutropeeniat (90% *vs* 68,6%), febriilset 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 haruga, rohkem raskekujulist aneemiat (15,8% *vs* 8,5%) ja lisaks raskekujulist kardiotoksilisust: südame paispuudulikkus (3,8% *vs* 2,8%), absoluutne LVEF langus ≥ 20% (13,1% *vs* 6,1%), absoluutne LVEF langus ≥ 30% (6,2% *vs* 1,1%). Toksilist surma esines AT harus (südame paispuudulikkus) ühel korral ning AC harus neljal korral (1 korral septilise šoki tõttu ja 3 korral südame paispuudulikkuse tõttu). Mõlemas harus mõõdeti elukvaliteeti EORTC küsimustikuga ja see oli võrreldav ning stabiilne kogu ravi- ja jälgimisperioodi jooksul.

Dotsetakseel kombinatsioonis trastuzumabiga

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt metastaatilise haiguse tõttu keemiaravi mittesaanud HER2–üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravirühma, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m²) monoterapiana või kombinatsioonis trastuzumabiga; 60% patsientidest said eelnevalt

antratsükliinidel põhinevat adjuvant kemoteraapiat. Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi osutus efektiivseks sõltumata sellest, kas eelnevalt oli teostatud adjuvantravi antratsükliinidega või mitte. Selles olulises uuringus määrati HER2 positiivsust peamiselt immuunohistokeemilisel meetodil (IHK). Väikse arvu patsientide puhul kasutati fluorestsents *in situ* hübriidisatsioonmeetodit (*fluorescence in-situ hybridization*, FISH). Selles uuringus osalenud 87% patsientidest oli IHK 3+ haigus ning 95% patsientidest oli IHK 3+ ja/või FISH positiivne haigus. Efektiivsusnäitajate kokkuvõte on esitatud alljärgnevas tabelis:

Parameeter	Dotsetakseel koos trastuzumabiga ¹ n = 92	Dotsetakseel ¹ n = 94
Ravivastus (95% CI)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestus mediaan (kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2...15,0)	5,1 (4,4...6,2)
TTP mediaan (kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6...12,9)	5,7 (5,0...6,5)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	30,52 (26,8 NE)	22,1 ² (17,6...28,9)

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

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

² Elulemuse kestuse hinnanguline mediaanväärtus (*Estimated median survival*)

Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Andmed ühest mitmekeskuselisest, randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kasutamist kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline ravi oli ebaõnnestunud. Sellesse uuringusse randomiseeritud 255 patsienti said ravi dotsetakseeli (75 mg/m² ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane paus). 256 patsiendile manustati dotsetakseeli (100 mg/m² ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoterapiiana. Elulemus oli parem dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus (p = 0,0126). Elulemuse mediaanväärtus oli 442 päeva dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus *versus* 352 päeva dotsetakseeli harus. Üldine ravivastus (ORR) kogu randomiseeritud patsientide populatsioonis (uuringuarstide hinnangul) oli 41,6% (dotsetakseel ja kapetsitabiin) *versus* 29,7% (dotsetakseel üksi), p = 0,0058. Aeg haiguse progresseerumiseni oli pikem dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombinatsiooniga raviharus (p < 0,0001). Progresseerumiseni kulunud aja (TTP) mediaanväärtus oli 186 päeva (dotsetakseel koos kapetsitabiiniga) *versus* 128 päeva (ainult dotsetakseel).

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Eelnevalt keemiaraviga ravitud patsiendid, kas radioterapiiaga kombineeritult või ilma

Eelnevalt ravitud patsientidel olid III faasi kliinilises uuringus haiguse progresseerumiseni kulunud aeg (12,3 nädalat vs 7 nädalat) ja üldine elulemus märgatavalt pikemad 75 mg/m² dotsetakseelirühmas võrreldes parima toetava raviga (*Best Supportive Care*, BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m² dotsetakseeliga ravitud patsientide rühmas kasutati vähem morfiini (p < 0,01), analgeetikume (p < 0,01), teiste haigustega seotud ravimeid (p = 0,06) ja radioterapiat (p < 0,01) võrreldes BSC rühmaga.

Hinnatavate patsientide seas üldine ravivastuse määr oli 6,8% ja ravivastuse kestuse mediaanväärtus oli 26,1 nädalat.

Dotsetakseeli ja plaatinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel
III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes varem polnud saanud keemiaravi antud haiguse raviks. Patsiendid randomiseeriti kas dotsetakseel (T) 75 mg/m² 1 tunnise infusioonina, millele järgnes kohe

tsisplatiin (Cis) 75 mg/m² 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel; dotsetakseel 75 mg/m² 1 tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml/min) 30...60-minutilise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbiini (V) 25 mg/m² 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsiplatiin 100 mg/m² 1. päeval, ravitsükli korrati iga 4 nädala järel.

Uuringu kahe ravirühma elulemuse progresseerumiseni kulunud aja mediaanväärtuse ja ravivastuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

Teised tulemusnäitajad olid valu intensiivsuse muutus, elukvaliteedi üldhinnang 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 võrdväärsust ega mitte halvemust võrreldes VCis standardraviga.

Eesnäärmevähk

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust 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 üks kord 3 nädala järel, 10 ravitsükli,
- Dotsetakseel 30 mg/m² manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6-nädalase tsükli jooksul, 5 ravitsükli,
- Mitoksantroon 12 mg/m² üks kord 3 nädala järel, 10 tsükli.

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

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	335	334	337
Elulemuse mediaan (kuud)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0...21,2)	(15,7...19,0)	(14,4...18,6)
Riskide suhe	0,761	0,912	--

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
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 astaktest

*Statistiliselt oluline lävi = 0,0175

**PSA: prostataetspetsiifiline antigeen

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

Elukvaliteedi üldhinnangu (*Global Quality of Life*) näitajate osas puudusid statistilised erinevused ravigruppide vahel.

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaallidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks, hinnati mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. 445 patsienti, kelle KPS > 70, said ravi kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m² 1. päeval, kombinatsioonis tsisplatiiniga (C) 75 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiiliga (F) 750 mg/m² ööpäevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m² 1. päeval ja 5-fluorouratsiili 1000 mg/m² ööpäevas 5 päeva. Ravitsükli kestus TCF ravirühmas oli 3 nädalat ja CF ravirühmas 4 nädalat. Manustatud ravitsüklike arvu mediaan patsiendi kohta oli TCF ravirühmas 6 (vahemik 1...16) ja CF-i ravirühmas 4 (vahemik 1...12). Aeg haiguse progresseerumiseni (TTP) oli esmane tulemusnäitaja. Progresseerumise risk vähenes 32,1% seoses oluliselt pikema TTP-ga (p = 0,0004) TCF ravirühmas. Üldine elulemus oli samuti oluliselt (p = 0,0201) pikem TCF ravirühmas, 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) (95% CI)	5,6 (4,86...5,91)	3,7 (3,45...4,47)
Riskide suhe (95% CI) *p-väärtus	1,473 (1,189...1,825) 0,0004	
Elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	9,2 (8,38...10,58)	8,6 (7,16...9,46)
2 aasta prognoos (%)	18,4	8,8
Riskide suhe (95% CI) *p-väärtus	1,293 (1,041...1,606) 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

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

Elulemuse jätkuanalüüs, mis tehti pärast jälgimisperioodi, mille kestuse mediaan oli 41,6 kuud, ei näidanud enam statistiliselt olulist erinevust, ehkki TCF paremus püsis kogu aeg ning oli jälgimisperioodi 18...30 kuu vältel selgesti jälgitav.

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

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX323)
Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust pea ja kaelapiirkonna lamerakk kartsinoomi (*squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises, avatud, randomiseeritud uuringus (TAX323). Selles uuringus 358 patsienti, kellel oli mitteopereeritav regionaalne SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, randomiseeriti ühte kahest ravirühmast. Dotsetakseeli ravirühma patsientidele manustati dotsetakseeli (T) 75 mg/m², millele järgnes tsisplatiini (P) 75 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m² ööpäevas püsiinfusioonina 5 päeva. Raviskeemi korrati 3-nädalaste vahedega 4 tsüklit, juhul kui pärast 2 tsüklit 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, radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele 7 nädalat (TPF/RT). Võrdlusrühma patsientidele manustati tsisplatiini (P) 100 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² ööpäevas 5 päeva. Raviskeemi korrati kolmenädalaste vahedega 4 tsüklit, kui pärast 2 tsüklit 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, radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse juhistele 7 nädalat (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonina (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord ööpäevas, 5 päeva nädalas, koguannuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (2 korda ööpäevas, fraktsioonidevahelise miinimumintervalliga 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline reseksioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravirühma patsientidele manustati antibakteriaalseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg 2 korda ööpäevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga ravitsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravirühmas, võrreldes PF

haaraga; $p = 0,0042$ (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaanväärtus oli 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF ravihaaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse risk vähenes 28%, $p = 0,0128$. Efektiivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus mitteopereeritava regionaalse SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

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

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + 5-FU kombinatsiooni paremust
*Cox'i mudel (kohandatud kasvaja esmaskoldele, T ja N kliinilistele staadiumitele ja PSWHO-le)
** Logaritmiline astaktest
****Chi*-ruut test

Elukvaliteedi näitajad

TPF ravihaara 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 võime ja toiduvaliku normaalsuse mõõtmiseks loodud sooritusvõime skaala pea ja kaelapiirkonna alamskaala (PSS-HN) tulemus oli märgatavalt TPF kasuks, võrreldes PF-ga.

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

- Induktsioonkeemiaravi, millele järgnes kemoradioterapia (TAX324)
Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust pea ja kaelapiirkonna lamerakk kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX324). Selle uuringus 501 patsienti, kellel oli regionaalne SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, randomiseeriti ühte kahest ravirühmast. Uuringu populatsiooni võrreldi patsientidega, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, kirurgilise ravi tõenäosus väike ja organite säästmise suunitlus.

Ohutuse ja efektiivsuse hindamisel lähtuti elulemuse tulemusnäitajatest ning ei lähtunud organite säästmise edukusest. Dotsetakseeli ravirühma patsientidele manustati dotsetakseeli (T) 75 mg/m², millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m² 30 minutit...3 tundi kestva intravenoosse infusioonina ja seejärel 5–fluorouratsiil (F) 1000 mg/m² ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päev...4. päev. Raviskeemi korrati 3-nädalaste vahedega kokku 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel ei esinenud haiguse progressiooni, said vastavalt uuringuprotokollile (TPF/CRT) kemoradioterapiat (CRT). Võrdlusrühma patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² 30 minutit...3 tundi kestva intravenoosse infusioonina 1. päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² ööpäevas püsiinfusioonina 1. päev...5. päev. Raviskeemi korrati 3-nädalaste vahedega 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/CRT) kemoradioterapiat (CRT). Mõlema ravirühma patsiendid said 7 nädala jooksul CRT-d, millele järgnes minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioonkeemiaravi viimase ravitsükli algust (viimase ravitsükli 22.päev kuni 56. päev). Kiiritusravi ajal manustati üks kord nädalas ühetunnise intravenoosse infusioonina karboplatiini (AUC 1,5) maksimaalselt 7 annust. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega üks kord ööpäevas fraktsioonidena (2 Gy ööpäevas, 5 päeva nädalas 7 nädala vältel, koguanus 70...72 Gy). Esmase haiguskolde ja/või kaela piirkonna kirurgia oli lubatud igal ajal pärast CRT-d. Kõikidele dotsetakseeli ravirühma patsientidele manustati profülaktiliselt antibiootikume. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli dotsetakseeli ravirühmas oluliselt pikem (logaritmiline astaktest, p=0,0058) võrreldes PF-ga (OS mediaan vastavalt 70,6 vs 30,1 kuud), suremuse riski langus 30% võrreldes PF-ga (riskide suhe (HR)=0,70; usaldusvahemik (CI)=0,54...0,90) kogu jälgimisperioodi mediaanväärtus oli 41,9 kuud. Teisene tulemusnäitaja – PFS – näitas progresseerumise või surma riski vähenemist 29% võrra ja progressioonivaba elulemuse mediaani pikenemist 22 kuu võrra (TPF 35,5 kuud ja PF 13,1 kuud). See oli ka statistiliselt oluline HR 0,71; 96% CI 0,56...0,90; logaritmiline askatest p = 0,004. Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (96% CI)	70,6 (49,0...NA)	30,1 (20,9...51,5)
Riskide suhe (95% CI) *p-väärtus	0,70 (0,54...0,90) 0,0058	
Progressioonivaba elulemuse mediaan (PFS) (kuudes) (95% CI)	35,5 (19,3...NA)	13,1 (10,6...20,2)
Riskide suhe (95% CI) **p-väärtus	0,71 (0,56...0,90) 0,004	
Parim üldine ravivastus (CR+PR) keemiaravile (%) (95% CI) ***p-väärtus	71,8 (65,8...77,2)	64,2 (57,9...70,2)
	0,070	
Parim üldine ravivastus uuringuravile [keemiaravi ± kemoradioterapia] (%) (96% CI) ***p-väärtus	76,5 (70,8...81,5)	71,5 (65,5...77,1)
	0,209	

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

* kohandamata logaritmiline astaktest

** kohandamata logaritmiline astaktest, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

****Chi*-ruut test, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

NA – ei ole kohaldatav

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama dotsetakseeliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärmevähi, maokartsinoomi ning pea- ja kaelapiirkonnavähi (v.a. 2. ja 3. tüübi vähediferentseerunud nasofarüingeaalne kartsinoom) korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel pärast ravimi manustamist annuses 20...115 mg/m². Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas kolmeosalise farmakokineetilise mudeliga alfa-, beeta- ja gammafaasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas on osaliselt tingitud dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersesest ruumist.

Jaotumine

100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma kõrgtase 3,7 mikrogrammi/ml, vastav AUC oli 4,6 h. mikrogrammi/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 ligikaudu 50%. Dotsetakseel on plasmavalkudega seotud enam kui 95% ulatuses.

Eritumine

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

Erirühmad

Vanus ja sugu

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

Maksakahjustus

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

Vedelikupeetus

Dotsetakseeli kliirens ei muutunud patsientidel, kellel esines kerge kuni mõõdukas vedelikupeetus, raske vedelikupeetusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Kombinatsioonravi

Doksorubitsiin

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

Kapetsitabiin

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

Tsisplatiin

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

Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil

Soliidtuumoriga 12 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

Veevaba sidrunhape
Makrogool 300
Polüsorbaat 80
96% etanool

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist

28 päeva.

Säilitamistingimused pärast esmast avamist

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastatud lahus ja võib seega ajapikku kristalliseeruda/sadeneda. Infusioonilahust tuleb enne kasutamist hoolikalt visuaalselt hinnata sademe olemasolu suhtes. Kui infusioonilahus ei ole selge või on selles sade, tuleb see ära visata.

5% glükoosi lahusega (0,30 mg/ml ja 0,74 mg/ml) või 0,9% naatriumkloriidi lahusega lahjendatud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul valguse eest kaitstuna temperatuuril 2 °C...8 °C ning valguse käes temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal kummist stopperi ja keeratava alumiiniumist korgiga, kas koos plastikust kaitsega (*Onko-Safe* või *Sleeving*) või ilma. „*Onco-Safe*“ ja „*Sleeving*“ ei ole kontaktis ravimiga ja annab lisakaitse transportimisel, mis tõstab meditsiini- ja apteegipersonali ohutust.

Pakendi suurused:

Docetaxel Ebewe on saadaval üksikpakendis, mis sisaldab 1 viaali (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Docetaxel Ebewe on saadaval mitmikpakendites, mis sisaldavad 5 või 10 viaali (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastatud ja võib seega ajapikku kristalliseeruda/sadeneda. Docetaxel Ebewe infusioonilahuse kontsentratsioonist valmistatud infusioonilahust tuleb enne kasutamist hoolikalt visuaalselt hinnata sademe olemasolu suhtes. Kui infusioonilahus ei ole selge või on selles sade, tuleb see ära visata.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb preparaat kohe ära kasutada.

Kasutamiseelne kontroll

Docetaxel Ebewe infusioonilahuse kontsentrati tuleb enne lahjendamist visuaalselt hinnata tahkete osakeste ja värvi muutuse suhtes. Kui kontsentrati ei ole selge või on selles sade, tuleb see ära visata.

Infusioonilahuse valmistamine

Enne kasutamist tuleb kontsentrati lahjendada.

Infusioonilahus tuleb valmistada kas 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega ja manustada intravenoosse infusioonina.

Kui viaale säilitatakse külmkapis, tuleb Docetaxel Ebewe vajalik arv viaale hoida temperatuuril kuni 25 °C seni, kuni need saavutavad toatemperatuuri.

Vajaliku koguse võib tõmmata süstlasse otse viaalist.

Patsiendile vajaliku annuse jaoks võib kuluda rohkem kui üks vial. Arvestades patsiendile vajaliku annuse milligrammide alusel, tuleb aseptiliselt tõmmata vastav kogus 10 mg/ml dotsetakseeli vastavast arvust vialidest, kasutades gradueeritud süstalt koos nõelaga. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuseks on vaja 14 ml dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentrati.

Vajalik kogus Docetaxel Ebewe infusioonilahuse kontsentrati tuleb ühe süstena süstida 250 ml infusioonikotti või -pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 0,9% naatriumkloriidilahust.

Kui on vaja dotsetakseeli annust üle 200 mg, kasutage suuremamahulist infusioonivahendit, nii et kontsentratsioon ei ületaks 0,74 mg/ml.

Infusioonikoti või -pudeli sisu segamiseks loksutage seda õrnalt kallutades ja pöörates, vältige vahu teket. Raputamist ja tugevat loksutamist tuleb valmistamisel ning patsiendini toimetamisel vältida.

Valmistatud dotsetakseeli infusioonilahus on stabiilne kuni 4 tundi ja tuleb ära kasutada selle aja jooksul. Selle aja sisse peavad jääma ka säilitamine ja 1-tunnine infusioon patsiendile. Infusioon tuleb teostada aseptiliselt toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja tavavalguse tingimustes.

Docetaxel Ebewe infusioonilahuse kontsentradi valmistatud infusioonilahust tuleb enne kasutamist visuaalselt hoolikalt kontrollida sademe olemasolu suhtes. Kui infusioonilahus ei ole selge või on selles sade, tuleb see ära visata.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

Docetaxel Ebewe kontsentrati ei ole soovitatav hoida kontaktis plastikust PVC varustuse või vahenditega, mida kasutatakse infusioonilahuse valmistamiseks. Vähendamaks miinimumini patsiendi kokkupuudet plastikust DEHP-ga (di-2-etiülheksüülfalaat), mis võib leostuda PVC infusiooni kotist või vahendist, tuleb Docetaxel Ebewe valmis infusioonilahust hoida pudelites või plastikkottides (polüpropüleen, polüolefiin) ning manustada läbi polüetüleeniga kaetud manustamisvahendite.

Infusioonilahusest võimaliku väljasadenemise minimeerimiseks on soovitatav kasutada infusioonikotte. Klaaspudelite kasutamine ei ole soovitatav.

Manustamiskõlbliku lahuse pH ja osmolaarsus

0,3 mg/ml 5% glükoosilahuses: pH ≈ 3,6; 517 mOsm/kg

0,74 mg/ml 0,9% naatriumkloriidilahuses: pH ≈ 3,3...3,6; 849 mOsm/kg

Kasvajavastaste ainete ohutu käsitlemise juhend:

Tsütotoksilisi preparaate ei tohi käsitleda haiglatöötaja, kes on rase. Ravimit peab lahjendama koolitatud personal. Seda tuleb teostada selleks ettenähtud ruumis. Tööpind peab olema kaetud ühekordselt kasutatava, pealt imavast materjalist, alt kiletatud kattega.

Tuleb kasutada sobivaid kaitsekindaid, -maski ja -riietust. Tuleb tarvitusele võtta ettevaatusabinõud vältimaks ravimi juhuslikku kokkupuudet naha või limaskestadega; kahjustatud piirkonda tuleb hoolikalt puhastada vee ja seebiga. Kui ravim satub kogemata silma, tuleb silmi otsekohe ja põhjalikult veega pesta.

Kasutada tuleb Luer-tüüpi süstlaid ja komplekte. Soovitatavad on laia siseläbimõõduga süstlanõelad vähendamaks rõhu ja võimalike õhumullide teket. Viimast on võimalik vähendada ka, kui kasutada ventileeritavaid nõelu.

Kasutamata jäänud ravim tuleb ära visata. Docetaxel Ebewe lahustamiseks kasutatud vahendite hävitamisel tuleb olla ettevaatlik. Kasutamata ravim või saastunud vahendid tuleb asetada ohtlike jäätmete mahutisse. Teravad esemed (nõelad, süstlad, vialid jne) tuleb asetada sobivasse jäika mahutisse. Jäätmete kogumise ja hävitamisega tegelev personal peab olema teadlik sellega kaasuvast ohust. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käsitlemise tavale. Ravimilahuse üleliigne kogus tuleb lasta kanalisatsiooni koos rohke veega.

Ravimit on võimalik mitmekordselt kasutada, vt lõik 6.3.

Manustamine

Docetaxel Ebewe on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

668110

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.02.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2022