

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga TAXOTERE 20 mg/0,5 ml kontsentraadi üheannuseline viaal sisaldab dotsetakseeli (trihüdraadina), mis vastab 20 mg dotsetakseelile (veevaba). Viskoosne lahus sisaldab 40 mg/ml dotsetakseeli (veevaba).

### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga üheannuseline lahusti viaal sisaldab 13% (w/w) 95% etanooli süstevees.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

Kontsentraat on selge viskoosne kollane kuni pruunikas-kollane lahus.

Lahusti on värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Rinnanäärmevähk

TAXOTERE kombinatsioonis doksorubiitsiini 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).

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

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

#### Soovitav annus

Rinnanäärme-, mitteväikerakk-kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu. Eesnäärmevähiga korral, kui samaaegselt kasutatakse prednisooni või prednisolooni, soovitatakse premedikatsiooni deksametasooniga 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.4).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses  $50 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidi  $500 \text{ mg/m}^2$  6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (vt Annuste kohandamine ravi käigus).

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

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

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus  $75 \text{ mg/m}^2$  iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse  $1250 \text{ mg/m}^2$  kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala

jooksul, millele järgneb 1–nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapiinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

#### Eesnäärmevähk

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

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

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

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

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

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

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

### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

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

### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

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

### Kombinatsioon kapetsitabiiniga

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

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

### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

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

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

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

### Spetsiaalsed patsientide rühmad

#### Maksakahjustusega patsiendid

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

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

#### Lapsed ja noorukid

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

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

#### Eakad

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Dotsetakseeli ei tohi kasutada patsientidel, kelle neutrofiilide arv on < 1500 rakku/mm<sup>3</sup>-s.

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

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

## Hematoloogia

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

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

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

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

## Ülitundlikkusreaktsioonid

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

## Nahareaktsioonid

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

## Vedelikupeetus

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

## Respiratoorsed häired

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

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

### Maksakahjustusega patsiendid

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

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

### Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

### Närvisüsteem

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

### Kardiaalne toksilisus

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

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

### Silma kahjustused

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

### Muud

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

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



## Täiendavad hoiatused seoses kasutamise ja 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).

### Leukeemia

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

### Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

### Eakad

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

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

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

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

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

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suurenedagi tingituna biotransformatsiooni aeglustumisest. Kui CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, neflinaliiv, ritonaviir, sakvinaviir,

telitromütsiin ja vorikonasool) samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb tagada hoolikas kliiniline jälgimine ja ravi ajal CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitoriga võib olla vajalik dotsetakseeli annuse kohandamine (vt lõik 4.4). Farmakokineetika uuringus, kus 7 patsiendile manustati dotsetakseeli koos CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooliga, vähenes märkimisväärselt, so 49% võrra, puhastumine dotsetakseelist.

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

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

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

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

##### Rasedus

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

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

##### Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas ta eritub inimestel rinnapiima. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toitmine dotsetakseelravi ajaks katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

##### Fertiilsus

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

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

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

### Immuunsüsteemi häired

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

## Närvisüsteemi häired

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

## Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

## Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

## Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteraapia korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b> | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>                                 | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Infektsioonid (3./4. aste: 5,7%, k.a. sepsis ja pneumoonia, fataalne 1,7%)  | Infektsioonid koos 4. astme neutropeeniaga (3./4. aste: 4,6%) |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired      | Neutropeenia (4. aste: 76,4%);<br>Aneemia (3./4. aste: 8,9%);<br>Febriilne neutropeenia   | Trombotsütopeenia (4. aste: 0,2%)                             |  |
| Immuunsüsteemi häired             | Ülitundlikkus (3./4. aste: 5,3%)  |   |  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired    | Anoreksia   |   |  |
| Närvisüsteemi häired              | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 4,1%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 4%);<br>Düsgeusia (tõsine: 0,07%) |   |  |
| Südame häired                     |   | Arütmia (3./4. aste: 0,7%)                                    | Südamepuudulikkus                      |

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

#### Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus TAXOTERE 100 mg/ m<sup>2</sup> monoterapiaga korral

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

##### *Närvisüsteemi häired*

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

##### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

### Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapia korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>

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

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubiiniga

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed   | Sagedased kõrvaltoimed     | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed |
|----------------------------------|---|----------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 7,8%)  |                            |                                 |
| Vere ja lümfisüsteemi häired     | Neutropeenia (3./4. aste: 91,7%);<br>Aneemia (3./4. aste: 9,4%);<br>Febriilne neutropeenia<br>Trombotsütopeenia (4. aste: 0,8%) |                            |                                 |
| Immuunsüsteemi                   |   | Ülitundlikkus (3./4. aste) |                                 |

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

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

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



Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus TAXOTERE-ga annuses 100 mg/ m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

*Südame häired*

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

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

Kõrvaltoimete tabel eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja prednisooni või prednisolooniga

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

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

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>                | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>                              | <b>Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed</b>  |
|--|--|--|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Infektsioon (3./4. aste: 2,4%);<br>Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)  |  |   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Aneemia (3./4. aste: 3%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%);<br>Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA)                 |  |   |
| Immuunsüsteemi häired                            |  | Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)                           |   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)   |  |   |
| Närvisüsteemi häired                             | Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)  | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);          | Minestamine (3./4. aste: 0%);<br>Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%);<br>Unisus (3./4. aste: 0%) |
| Silma kahjustused                                | Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)   | Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);                 |   |
| Südame häired                                    |  | Arütmia (3./4. aste: 0,2%)                                 | Südame paispuudulikkus  |
| Vaskulaarsed häired                              | Õhetus (3./4. aste: 0,5%)  | Hüpotensioon (3./4. aste: 0%);<br>Flebiit (3./4. aste: 0%) | Lümfitorse (3./4. aste: 0%)   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | Köha (3./4. aste: 0%)                                      |   |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 5,0%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 6,0%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 4,2%);<br>Diarröa (3./4. aste: 3,2%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%) | Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)                                |   |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia (püsiv: <3%);<br>Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%);<br>Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)   |  |   |

| MedDRA organsüsteemi klass                    | Väga sagedased kõrvaltoimed   | Sagedased kõrvaltoimed  | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed |
|---|---|---|---------------------------------|
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused               | Müalgia (3./4. aste: 0,7%);<br>Artralgia (3./4. aste: 0,2%)                                       |   |                                 |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Amenorröa (3./4. aste: NA)  |   |                                 |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia (3./4. aste: 10,0%);<br>Palavik (3./4. aste: NA);<br>Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%) |   |                                 |
| Uuringud                                      |   | Kehakaalu tõus (3./4. aste: 0%);<br>Kehakaalu langus (3./4. aste: 0,2%) |                                 |

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

#### *Närvisüsteemi häired*

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

#### *Südame häired*

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

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomiopaatia tõttu.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini.

Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 96 kuud) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsib alopeetsia järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas.

#### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

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

GEICAM 9805 uuringus püsib amenorröa järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st TAC rühmas ja 1 patsiendil 2-st FAC rühmas pärast keemiaravi lõppu ning ei taandunud järelkontrolliperioodil (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud). Asteenia püsis järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühma ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas.

#### Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

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

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

#### Neutropeenilised tüsistused

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

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

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

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

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b> | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   |
|-----------------------------------|---|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Neutropeeniline infektsioon<br>(3./4. aste: 11,7%)  |   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired      | Aneemia (3./4. aste: 20,9%);<br>Neutropeenia (3./4. aste:<br>83,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste:<br>8,8%);<br>Febrilne neutropeenia |   |
| Immuunsüsteemi häired             | Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)  |   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired    | Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)   |   |
| Närvisüsteemi häired              | Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)  | Peeringlus (3./4. aste: 2,3%);<br>Perifeerne motoorne<br>neuropaatia (3./4. aste: 1,3%) |

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

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

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

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

| MedDRA organsüsteemi klass                    | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed  | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed |
|---|--|---|---------------------------------|
| Immuunsüsteemi häired                         |  | Ülitundlikkus (mitte tõsine)  |                                 |
| 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  |                                 |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                |  | Kuulmise kahjustus  |                                 |
| Südame häired                                 |  | Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)  | Arütmia (3./4. aste: 0,6%)      |
| Vaskulaarsed häired                           |  | Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)   |                                 |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 0,6%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 4,0%);<br>Diarröa (3./4. aste: 2,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 0,6%) | Kõhukinnisus;<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,6%);<br>Kõhuvalu;<br>Düspepsia;<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%) |                                 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)   | Sügelev lööve;<br>Naha kuivus;<br>Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)  |                                 |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,6%)  |                                 |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 3,4%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 0,6%);<br>Vedelikupeetus;<br>Ödem                                       |   |                                 |
| Uuringud                                      |  | Kehakaalu tõus  |                                 |

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

| MedDRA organsüsteemi klass   | Väga sagedased kõrvaltoimed    | Sagedased kõrvaltoimed          | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed |
|--|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid   | Infektsioon (3./4. aste: 3,6%) | Neutropeeniline infektsioon     |                                 |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                | Kasvaja valu (3./4. aste: 1,2%) |                                 |



| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|---|--|
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Neutropeenia (3./4. aste: 83,5%);<br>Aneemia (3./4. aste: 12,4%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 4,0%);<br>Febriilne neutropeenia   |   |  |
| Immuunsüsteemi häired                         |  |   | Ülitundlikkus                          |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                | Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)  |   |  |
| Närvisüsteemi häired                          | Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);  | Pearinglus (3./4. aste 2,0%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%);   |  |
| Silma kahjustused                             |  | Suurenenud pisaraeritus   | Konjunktiviit                          |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)  |   |  |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 2,0%)  | Müokardi isheemia                      |
| Vaskulaarsed häired                           |  |   | Venoossed häired                       |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 13,9%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 20,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 8,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,8%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 12,0%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%) | Düspepsia (3./4. aste: 0,8%);<br>Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%);<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%) |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%);<br>Sügelev lööve  | Naha kuivus;<br>Ketendus  |  |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,4%)  |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 4,0%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 3,6%);<br>Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%);<br>Ödeem (3./4. aste: 1,2%)  |   |  |
| Uuringud                                      | Kehakaalu langus   |   | Kehakaalu tõus                         |

## Turuletulekujärgne kogemus

### *Hea- ja pahaloomulised kasvajad (k.a tsüstid ja polüübid)*

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

### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### *Immuunsüsteemi häired*

Teatatud on mõnest anafülaktilise šoki juhtumist, mis mõnikord osutus fataalseks.

### *Närvisüsteemi häired*

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

### *Silma kahjustused*

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

### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

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

### *Südame häired*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

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

### *Seedetrakti häired*

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva esinenud dehüdratsiooni, seedetrakti perforatsiooni, isheemilist koliiti, koliiti ja neutropeenilist enterokoliiti. Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

### *Maksa ja sapiteede häired*

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

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harva on dotsetakseeli manustamisel tekkinud naha erütematoosluupus ja bulloossed lööbed nagu multiformne erütem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

### *Neerude ja kuseteede häired*

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

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: taksaanid, ATC kood: L01CD 02

#### Toimemehhanism

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse 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 kasvajakarude suhtes ning samuti inimese värskest väljalõigatud kasvajakarude 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 kasvajakavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajakavastase suhtes.

## Kliiniline efektiivsus ja toimed

### Rinnanäärme vähk

*TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi*

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

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

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

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

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

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

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

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

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad TAXOTERE kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.

1060 patsienti, kellel oli opereeritav, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähk koos kõrge relapsiohuga 1998. a. St. Galleni kriteeriumite alusel (tuumori suurus >2 cm ja/või negatiivsed ER ja PR ja/või kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2...3. aste) ja/või vanus <35 aastat) randomiseeriti saama adjuvantravi TAXOTERE'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini 50 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubitsiiniga annuses 50 mg/m<sup>2</sup>, koos järgneva fluorouratsiiliga 500 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidiga 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. TAXOTERE't manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmane profülaktika G-CSF-iga muudeti kohustuslikuks TAC ravihaaras pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeenia, febriilse neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kummaski ravihaaras manustati ER+ ja/või PgR+ positiivse tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta vältel. Adjuvantset kiiritusravi tehti vastavuses osalenud ravikeskustes kehtivate juhistega 57,3% patsientidest TAC ravihaaras ja 51,2% patsientidest FAC ravihaaras.

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

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

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteronireseptor

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

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

### *TAXOTERE monoterapia*

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

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

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

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

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

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

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

### *TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiiniga*

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

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

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

südamepuudulikkus) ühel korral ning AC harus neljal korral (1 septiline šokk ja 3 kongestiivset südamepuudulikkust).

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

#### *TAXOTERE kombinatsioonis trastuzumabiga*

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

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

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

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

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

#### *TAXOTERE kombinatsioonis kapetsitabiiniga*

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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



Eelnevalt ravitud patsientidel olid III faasi kliinilises uuringus progressiooniaeg (12,3 nädalat vs 7 nädalat) ja kogu elulemuse aeg märgatavalt pikemad 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli grupis võrreldes prima toetava raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini (p < 0,01), analgeetikume (p < 0,01), teiste haigustega seotud medikamente (p = 0,06) kasutavaid ja radioterapiaga ravitavaid (p < 0,01) patsiente võrreldes BSC grupiga.

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

#### *TAXOTERE ja platinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

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

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

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

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

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

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

- Mitoksantroon 12 mg/m<sup>2</sup> kord 3 nädala järel, 10 tsükli.

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

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

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

<sup>†</sup>Stratifikseeritud logaritmiline astak test

\*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

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

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

### Mao adenokartsinoom

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

## Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioon kemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

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

antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravihaaras, võrreldes PF haaraga;  $p = 0,0042$  (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaani olles 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%,  $p = 0,0128$ . Efektiivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

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

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

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

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*\*Chi-ruut test

*Elukvaliteedi näitajad*

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

*Kliinilise kasu näitajad*

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

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

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

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

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

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

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

\* kohandamata logaritmiline astaktest

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

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

NA – ei ole kohaldatav

### Lapsed ja noorukid

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

## Eritumine

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

## Eirirühmad

### *Vanus ja sugu*

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

### *Maksakahjustus*

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

### *Vedelikupeetus*

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

## Kombinatsioonravi

### *Doksorubitsiin*

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

### *Kapetsitabiin*

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

### *Tsisplatiin*

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

### *Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil*

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

### *Prednisoon ja deksametasoon*

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

### *Prednisoon*

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

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

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

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

TAXOTERE kontsentradi viaal:  
polüsorbaat 80  
sidrunhape.

Lahusti viaal:  
95% etanool  
süstevesi.

### 6.2 Sobimatus

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

### 6.3 Kõlblikkusaeg

- 2 aastat.
- Eellahus: Eellahus sisaldab 10 mg/ml dotsetakseeli ja selle peab kohe peale valmistamist ära kasutama. Siiski püsib eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (kuni 25°C).
- Infusioonilahus: infusioonilahus säilib toatemperatuuril (kuni 25°C) 4 tundi.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida temperatuuril üle 25°C või alla 2°C. .  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.  
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga blisterpakend sisaldab:

- üks ühekordse annusega kontsentradi viaal ja
- üks ühekordse annusega lahusti viaal.

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml infusioonilahuse kontsentratsioon viaalis:

7 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal rohelise eemaldatava (*flip-off*) korgiga.



Viaal sisaldab 0,5 ml dotsetakseeli lahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 40 mg/ml (täitemaht: 24,4 mg/0,61 ml). Selline maht on kindlaks määratud TAXOTERE väljatöötamise käigus, et kompenseerida vedeliku kadu eellahuse valmistamisel vahu tekke ja adhesiooni tõttu viaali seintele ning "surnud mahtu". Lisamaht tagab, et TAXOTERE viaali sisu lahustamisel kogu kaasasoleva lahustiga tekib minimaalne eraldatav eellahuse maht 2 ml, milles sisaldub 10 mg/ml dotsetakseeli, mis vastab sildil olevale kogusele 20 mg/0,5 ml viaalis.

#### Lahusti viaal:

7 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal läbipaistva värvitu eemaldatava (*flip-off*) korgiga.

Lahusti viaal sisaldab 1,5 ml 13% w/w 95% etanooli lahust süstevees (täitemaht 1,98 ml). Kogu lahusti koguse lisamine TAXOTERE 20 mg/0,5 ml infusioonilahuse kontsentradi viaali sisule tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooni 10 mg/ml.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

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

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

#### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

##### a) TAXOTERE eellahuse (dotsetakseeli 10 mg/ml) valmistamine

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

Kasutades nõelaga süstalt, tõmmata kogu TAXOTERE lahusti aseptiliselt süstlasse, viaali osaliselt ümber pöörates.

Süstida kogu süstla sisu vastavasse TAXOTERE viaali.

Eemaldada süstal ja nõel ja segada lahust käsitsi viaali korduvalt ümber pöörates vähemalt 45 sekundi jooksul. Mitte raputada.

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

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

##### b) Infusioonilahuse valmistamine

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

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

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

Segada infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

TAXOTERE infusioonilahus tuleb aseptiliselt manustada 4 tunni jooksul valmistamise järgselt ühetunnise infusioonina toatemperatuuril (kuni 25°C) ja normaalse valguse tingimustes.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb TAXOTERE eelahust ja infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/95/002/001

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. november 1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. november 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAXOTERE 80 mg/2 ml infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga TAXOTERE 80 mg/2 ml kontsentraadi üheannuseline viaal sisaldab dotsetakseeli (trihüdraadina), mis vastab 80 mg dotsetakseelile (veevaba). Viskoosne lahus sisaldab 40 mg/ml dotsetakseeli (veevaba).

### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga üheannuseline lahusti viaal sisaldab 13% (w/w) 95% etanooli süstevees.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti.

Kontsentraat on selge viskoosne kollane kuni pruunikas-kollane lahus.

Lahusti on värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Rinnanäärmevähk

TAXOTERE kombinatsioonis doksorubiitsiini 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).

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

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

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

TAXOTERE 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

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

#### Soovitav annus

Rinnanäärme-, mitteväikerakk-kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu. Eesnäärmevähi korral, kui samaaegselt kasutatakse prednisooni või prednisolooni, soovitatakse premedikatsiooni deksametasooniga 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.4).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

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

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

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

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus 75 mg/m<sup>2</sup> iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala

jooksul, millele järgneb 1 nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapiinna suurusle vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

#### Eesnäärmevähk

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

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

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

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

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

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

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

### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

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

### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

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

### Kombinatsioon kapetsitabiiniga:

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

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

### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

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

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

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

### Spetsiaalsed patsientide rühmad

#### Maksakahjustusega patsiendid

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

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

#### Lapsed ja noorukid

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

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

#### Eakad

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Dotsetakseeli ei tohi kasutada patsientidel, kelle neutrofiilide arv on < 1500 rakku/mm<sup>3</sup>-s.

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

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

## Hematoloogia

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

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

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

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

## Ülitundlikkusreaktsioonid

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

## Nahareaktsioonid

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

## Vedelikupeetus

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

## Respiratoorsed häired

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

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



### Maksakahjustusega patsiendid

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

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

### Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

### Närvisüsteem

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

### Kardiaalne toksilisus

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

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

### Silma kahjustused

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

### Muud

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

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

## Täiendavad hoiatused seoses kasutamise ja 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).

### Leukeemia

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

### Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

### Eakad

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

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

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

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

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

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suurenedagi tingituna biotransformatsiooni aeglustumisest. Kui CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nefinaviir, ritonaviir, sakvinaviir,

telitromütsiin ja vorikonasool) samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb tagada hoolikas kliiniline jälgimine ja ravi ajal CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitoriga võib olla vajalik dotsetakseeli annuse kohandamine (vt lõik 4.4). Farmakokineetika uuringus, kus 7 patsiendile manustati dotsetakseeli koos CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooliga, vähenes märkimisväärselt, so 49% võrra, puhastumine dotsetakseelist.

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

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

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

## **4.6 Rasedus ja imetamine**

### Rasedus

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

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

### Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas ta eritub inimestel rinnapiima. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toitmine dotsetakseelravi ajaks katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

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

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

### Immuunsüsteemi häired

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

## Närvisüsteemi häired

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

## Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

## Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

## Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteraapia korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b> | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>                                 | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Infektsioonid (3./4. aste: 5,7%, k.a. sepsis ja pneumoonia, fataalne 1,7%)  | Infektsioonid koos 4. astme neutropeeniaga (3./4. aste: 4,6%) |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired      | Neutropeenia (4. aste: 76,4%);<br>Aneemia (3./4. aste: 8,9%);<br>Febriilne neutropeenia   | Trombotsütopeenia (4. aste: 0,2%)                             |  |
| Immuunsüsteemi häired             | Ülitundlikkus (3./4. aste: 5,3%)  |   |  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired    | Anoreksia   |   |  |
| Närvisüsteemi häired              | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 4,1%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 4%);<br>Düsgeusia (tõsine: 0,07%) |   |  |
| Südame häired                     |   | Arütmia (3./4. aste: 0,7%)                                    | Südamepuudulikkus                      |

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus TAXOTERE 100 mg/ m<sup>2</sup> monoterapiaga korral

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

*Närvisüsteemi häired*

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

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

### Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapia korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubiiniga

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



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

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus TAXOTERE-ga annuses 100 mg/ m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### Südame häired

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

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

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

Kõrvaltoimete tabel eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja prednisooni või prednisolooniga

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

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

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>                | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>                              | <b>Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed</b>  |
|--|--|--|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Infektsioon (3./4. aste: 2,4%);<br>Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)  |  |   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Aneemia (3./4. aste: 3%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%);<br>Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA)                 |  |   |
| Immuunsüsteemi häired                            |  | Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)                           |   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)   |  |   |
| Närvisüsteemi häired                             | Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)  | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);          | Minestamine (3./4. aste: 0%);<br>Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%);<br>Unisus (3./4. aste: 0%) |
| Silma kahjustused                                | Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)   | Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);                 |   |
| Südame häired                                    |  | Arütmia (3./4. aste: 0,2%)                                 | Südame paispuudulikkus  |
| Vaskulaarsed häired                              | Õhetus (3./4. aste: 0,5%)  | Hüpotensioon (3./4. aste: 0%);<br>Flebiit (3./4. aste: 0%) | Lümfiturse (3./4. aste: 0%)   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | Köha (3./4. aste: 0%)                                      |   |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 5,0%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 6,0%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 4,2%);<br>Diarröa (3./4. aste: 3,2%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%) | Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)                                |   |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia (püsiv: <3%);<br>Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%);<br>Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)   |  |   |

| MedDRA organsüsteemi klass                    | Väga sagedased kõrvaltoimed   | Sagedased kõrvaltoimed  | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed |
|---|---|---|---------------------------------|
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused               | Müalgia (3./4. aste: 0,7%);<br>Artralgia (3./4. aste: 0,2%)                                       |   |                                 |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Amenorröa (3./4. aste: NA)  |   |                                 |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia (3./4. aste: 10,0%);<br>Palavik (3./4. aste: NA);<br>Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%) |   |                                 |
| Uuringud                                      |   | Kehakaalu tõus (3./4. aste: 0%);<br>Kehakaalu langus (3./4. aste: 0,2%) |                                 |

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

#### *Närvisüsteemi häired*

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

#### *Südame häired*

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

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomiopaatia tõttu.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini.

Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 96 kuud) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsis alopeetsia järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas.

#### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

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

GEICAM 9805 uuringus püsis amenorröa järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st TAC rühmas ja 1 patsiendil 2-st FAC rühmas pärast keemiaravi lõppu ning ei taandunud järelkontrolliperioodil (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud). Asteenia püsis järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühma ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas.

#### Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

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

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

#### Neutropeenilised tüsistused

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

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

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

#### Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b> | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   |
|-----------------------------------|---|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Neutropeeniline infektsioon<br>(3./4. aste: 11,7%)  |   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired      | Aneemia (3./4. aste: 20,9%);<br>Neutropeenia (3./4. aste:<br>83,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste:<br>8,8%);<br>Febrilne neutropeenia |   |
| Immuunsüsteemi häired             | Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,7%)  |   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired    | Anoreksia (3./4. aste: 11,7%)   |   |
| Närvisüsteemi häired              | Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4. aste: 8,7%)  | Peeringlus (3./4. aste: 2,3%);<br>Perifeerne motoorne<br>neuropaatia (3./4. aste: 1,3%) |

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

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

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

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



| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|---|--|
| Immuunsüsteemi häired                         |  | Ülitundlikkus (mitte tõsine)  |  |
| 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  |  |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                |  | Kuulmise kahjustus  |  |
| Südame häired                                 |  | Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)  | Arütmia (3./4. aste: 0,6%)             |
| Vaskulaarsed häired                           |  | Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)   |  |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 0,6%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 4,0%);<br>Diarröa (3./4. aste: 2,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 0,6%) | Kõhukinnisus;<br>Ösofagiit/düsfaagia/ odünofaagia (3./4. aste:0,6%);<br>Kõhuvalu;<br>Düspepsia;<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%) |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)   | Sügelev lööve;<br>Naha kuivus;<br>Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)  |  |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,6%)  |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 3,4%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 0,6%);<br>Vedelikupeetus;<br>Ödeem                                      |   |  |
| Uuringud                                      |  | Kehakaalu tõus  |  |

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>   | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b> | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|------------------------------------|---------------------------------|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Infektsioon (3./4. aste: 3,6%)     | Neutropeeniline infektsioon     |  |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                    | Kasvaja valu (3./4. aste: 1,2%) |  |

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|--|--|
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Neutropeenia (3./4. aste: 83,5%);<br>Aneemia (3./4. aste: 12,4%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 4,0%);<br>Febriilne neutropeenia   |  |  |
| Immuunsüsteemi häired                         |  |  | Ülitundlikkus                          |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                | Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)  |  |  |
| Närvisüsteemi häired                          | Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);  | Pearinglus (3./4. aste 2,0%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%);  |  |
| Silma kahjustused                             |  | Suurenenud pisaraeritus  | Konjunktiviit                          |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)  |  |  |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 2,0%)   | Müokardi isheemia                      |
| Vaskulaarsed häired                           |  |  | Venoossed häired                       |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 13,9%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 20,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 8,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,8%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 12,0%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%) | Düspepsia (3./4. aste: 0,8%);<br>Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%)<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%) |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%);<br>Sügelev lööve  | Naha kuivus;<br>Ketendus   |  |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,4%)   |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 4,0%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 3,6%);<br>Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%);<br>Ödeem (3./4. aste: 1,2%)  |  |  |
| Uuringud                                      | Kehakaalu langus   |  | Kehakaalu tõus                         |

## Turuletulekujärgne kogemus

### *Hea- ja pahaloomulised kasvajad (k.a tsüstid ja polüübid)*

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

### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### *Immuunsüsteemi häired*

Teatatud on mõnest anafülaktilise šoki juhtumist, mis mõnikord osutus fataalseks.

### *Närvisüsteemi häired*

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

### *Silma kahjustused*

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

### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

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

### *Südame häired*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

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

### *Seedetrakti häired*

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva esinenud dehüdratsiooni, seedetrakti perforatsiooni, isheemilist koliiti, koliiti ja neutropeenilist enterokoliiti. Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

### *Maksa ja sapiteede häired*

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

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harva on dotsetakseeli manustamisel tekkinud naha erütematoosluupus ja bulloossed lööbed nagu multiformne erütem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

### *Neerude ja kuseteede häired*

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

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: taksaanid, ATC kood: L01CD 02

#### Toimemehhanism

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse 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 värskelt 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 kasvjavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajakude suhtes.

## Kliiniline efektiivsus ja toimed

### Rinnanäärme vähk

*TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamidiiga: adjuvantravi*

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

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

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

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

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

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

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

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

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad TAXOTERE kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.

1060 patsienti, kellel oli opereeritav, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähk koos kõrge relapsiohuga 1998. a. St. Galleni kriteeriumite alusel (tuumori suurus >2 cm ja/või negatiivsed ER ja PR ja/või kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2...3. aste) ja/või vanus <35 aastat) randomiseeriti saama adjuvantravi TAXOTERE'ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini 50 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidi 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubitsiini 50 mg/m<sup>2</sup>, koos järgneva fluorouratsiiliga 500 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidiga 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. TAXOTERE't manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmane profülaktika G-CSF-iga muudeti kohustuslikuks TAC ravihaaras pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kummaski ravihaaras manustati ER+ ja/või PgR+ positiivse tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta vältel. Adjuvantset kiiritusravi tehti vastavuses osalenud ravikeskustes kehtivate juhustega 57,3% patsientidest TAC ravihaaras ja 51,2% patsientidest FAC ravihaaras.

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

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

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteronireseptor

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

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

### *TAXOTERE monoterapia*

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

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

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

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

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

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

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

### *TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiiniga*

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

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

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



südamepuudulikkus) ühel korral ning AC harus neljal korral (1 septiline šokk ja 3 kongestiivset südamepuudulikkust).

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

#### TAXOTERE kombinatsioonis trastuzumabiga

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

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

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

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

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

#### TAXOTERE kombinatsioonis kapetsitabiiniga

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

Eelnevalt ravitud patsientidel olid III faasi kliinilises uuringus progressiooniaeg (12,3 nädalat vs 7 nädalat) ja kogu elulemuse aeg märgatavalt pikemad 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli grupis võrreldes prima toetava raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini (p < 0,01), analgeetikume (p < 0,01), teiste haigustega seotud medikamente (p = 0,06) kasutavaid ja radioterapiaga ravitavaid (p < 0,01) patsiente võrreldes BSC grupiga.

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

#### *TAXOTERE ja platinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

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

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

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

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

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

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

- Mitoksantroon 12 mg/m<sup>2</sup> kord 3 nädala järel, 10 tsükli.

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

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

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

<sup>†</sup>Stratifikseeritud logaritmiline astaktest

\*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

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

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

### Mao adenokartsinoom

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

## Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

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

profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravihaaras, võrreldes PF haaraga;  $p = 0,0042$  (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaani olles 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%,  $p = 0,0128$ . Efektiivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

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

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

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

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*Chi-ruut test

*Elukvaliteedi näitajad*

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

*Kliinilise kasu näitajad*

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

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

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

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

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

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

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

\* kohandamata logaritmiline astaktest

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

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

NA – ei ole kohaldatav

### Lapsed ja noorukid

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

## Eritumine

3 vähipatsiendil on läbi viidud uuring  $^{14}\text{C}$ -dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt. Uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest aineist. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja 3 vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit muutumatul kujul.

## Erirühmad

### *Vanus ja sugu*

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

### Maksakahjustus

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

### *Vedelikupeetus*

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

## Kombinatsioonravi

### *Doksorubitsiin*

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

### *Kapetsitabiin*

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

### *Tsisplatiin*

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

### *Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil*

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

### *Prednisoon*

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

TAXOTERE kontsentradi viaal:

polüsorbaat 80  
sidrunhape.

Lahusti viaal:

95% etanool  
süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

- 3 aastat.
- Eellahus: Eellahus sisaldab 10 mg/ml dotsetakseeli ja selle peab kohe peale valmistamist ära kasutama. Siiski püsib eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (kuni 25°C).
- Infusioonilahus: infusioonilahus säilib toatemperatuuril (kuni 25°C) 4 tundi.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Mitte hoida temperatuuril üle 25°C või alla 2°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Iga blisterpakend sisaldab:

- üks ühekordse annusega kontsentradi viaal ja
- üks ühekordse annusega lahusti viaal.

TAXOTERE 80 mg/2 ml infusioonilahuse kontsentraat viaalis:

15 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal punase eemaldatava (*flip-off*) korgiga.

Viaal sisaldab 2 ml dotsetakseeli lahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 40 mg/ml (täitemaht: 94,4 mg/2,36 ml). Selline maht on kindlaks määratud TAXOTERE väljatöötamise käigus, et kompenseerida vedeliku kadu eellahuse valmistamisel vahu tekke ja adhesiooni tõttu viaali seintele ning “surnud mahtu”. Lisamaht tagab, et TAXOTERE viaali sisu lahustamisel kogu kaasasoleva

lahustiga tekib minimaalne eraldatav eellahuse maht 8 ml, milles sisaldub 10 mg/ml dotsetakseeli, mis vastab sildil olevale kogusele 80 mg/2 ml viaalis.

#### Lahusti viaal:

15 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal läbipaistva värvitu eemaldatava (*flip-off*) korgiga.

Lahusti viaal sisaldab 6 ml 13% w/w 95% etanooli lahust süstevees (täitemaht 7,33 ml). Kogu lahusti koguse lisamine TAXOTERE 80 mg/2 ml infusioonilahuse kontsentradi viaali sisule tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooni 10 mg/ml.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

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

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

#### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

##### a) TAXOTERE eellahuse (dotsetakseeli 10 mg/ml) valmistamine:

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

Kasutades nõelaga süstalt, tõmmata kogu TAXOTERE lahusti aseptiliselt süstlasse, viaali osaliselt ümber pöörates.

Süstida kogu süstla sisu vastavasse TAXOTERE viaali.

Eemaldada süstal ja nõel ja segada lahust käsitsi viaali korduvalt ümber pöörates vähemalt 45 sekundi jooksul. Mitte raputada.

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

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

##### b) Infusioonilahuse valmistamine:

Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte eellahuse viaali. Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust mg-des, tõmmata nõelaga varustatud graduateeritud süstlasse aseptiliselt vastav eellahuse kogus sobivast hulgast eellahuse viaalidest, mis sisaldavad dotsetakseeli 10 mg/ml. Nt 140 mg dotsetakseeli jaoks on tarvis 14 ml dotsetakseeli eellahust.

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

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

Segada infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

TAXOTERE infusioonilahus tuleb aseptiliselt manustada 4 tunni jooksul valmistamise järgselt ühetunnise infusioonina toatemperatuuril (kuni 25°C) ja normaalse valguse tingimustes.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb TAXOTERE eelahust ja infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/95/002/002

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. november 1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. november 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAXOTERE 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

Üks vial 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Rinnanäärmevähk

TAXOTERE kombinatsioonis doksorubiitsiini 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).

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

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

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

TAXOTERE 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

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

#### Soovitav annus

Rinnanäärme-, mitteväikerakk-kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu. Eesnäärmevähiga korral, kui samaaegselt kasutatakse prednisooni või prednisolooni, soovitatakse premedikatsiooni deksametasooniga 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.4).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses  $50 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidi  $500 \text{ mg/m}^2$  6 ravitsükli jooksul 3–nädalaste vahedega (vt Annuste kohandamine ravi käigus).

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

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

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus  $75 \text{ mg/m}^2$  iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse  $1250 \text{ mg/m}^2$  kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala

jooksul, millele järgneb 1–nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapiina suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

#### Eesnäärmevähk

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

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

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

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

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

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

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

### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

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

### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

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

### Kombinatsioon kapetsitabiiniga

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

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

### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

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

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

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

### Spetsiaalsed patsientide rühmad

#### Maksakahjustusega patsiendid

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

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

#### Lapsed ja noorukid

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

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

#### Eakad

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

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

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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



## Hematoloogia

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

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

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

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

## Ülitundlikkusreaktsioonid

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

## Nahareaktsioonid

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

## Vedelikupeetus

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

## Respiratoorsed häired

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

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

### Maksakahjustusega patsiendid

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

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

### Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

### Närvisüsteem

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

### Kardiaalne toksilisus

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

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

### Silma kahjustused

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

### Muud

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

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

## Täiendavad hoiatused seoses kasutamise ja 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).

### Leukeemia

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

### Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

### Eakad

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

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

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

### Abiained

Ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 0,395 g (0,5 ml) viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile viaali kohta. Kahjulik alkoholismi probleemidega isikutele. Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

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

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

### Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas ta eritub inimestel rinnapiima. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toitmine dotsetakseelravi ajaks katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

## Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

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

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

### Immuunsüsteemi häired

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

### Närvisüsteemi häired

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

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteraapia korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>

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

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

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

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### Närvisüsteemi häired

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

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

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

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



Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubiiniga

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus TAXOTERE-ga annuses 100 mg/ m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

*Südame häired*

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

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

Kõrvaltoimete tabel esinäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja prednisooni või prednisolooniga

| MedDRA organsüsteemi klass                       | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed  |
|--|--|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)   |   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Neutropeenia (3./4. aste: 32%);<br>Aneemia (3./4. aste: 4,9%)  | Trombotsütopeenia (3./4. aste: 0,6%);<br>Febriilne neutropeenia                         |
| Immuunsüsteemi häired                            |  | Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)   |   |
| Närvisüsteemi häired                             | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);<br>Düsgeusia (3./4. aste: 0%)   | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%)  |
| Silma kahjustused                                |  | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0,6%)  |
| Südame häired                                    |  | Vasaku vatsakse funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)                                   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | Ninaverejooks (3./4. aste: 0%);<br>Düspnoe (3./4. aste: 0,6%);<br>Köha (3./4. aste: 0%) |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 2,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 1,2%);<br>Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 1,2%) |   |
| Naha ja nahaaluskoekahjustused                   | Alopeetsia;<br>Küsinte kahjustus (mitte tõsine)  | Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);  |
| Lihaskoe ja sidekoekahjustused                   |  | Artralgia (3./4. aste: 0,3%);<br>Müalgia (3./4. aste: 0,3%)                             |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Väsimus (3./4. aste: 3,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)  |   |

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

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed           | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed |
|----------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 2,4%);<br>Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)  |                                  |                                 |
| Vere ja lümfisüsteemi häired     | Aneemia (3./4. aste: 3%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%);<br>Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA) |                                  |                                 |
| Immuunsüsteemi häired            |  | Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%) |                                 |

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>                | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed</b>  |
|--|--|---|---|
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)   |   |   |
| Närvisüsteemi häired                             | Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)  | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);                       | Minestamine (3./4. aste: 0%);<br>Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%);<br>Unisus (3./4. aste: 0%) |
| Silma kahjustused                                | Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)   | Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);                              |   |
| Südame häired                                    |  | Arütmia (3./4. aste: 0,2%)  | Südame paispuudulikkus  |
| Vaskulaarsed häired                              | Õhetus (3./4. aste: 0,5%)  | Hüpotensioon (3./4. aste: 0%);<br>Flebiit (3./4. aste: 0%)              | Lümfitorse (3./4. aste: 0%)   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | Köha (3./4. aste: 0%)   |   |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 5,0%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 6,0%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 4,2%);<br>Diarröa (3./4. aste: 3,2%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%) | Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)   |   |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia (püsiv: <3%);<br>Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%);<br>Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)   |   |   |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused                  | Müalgia (3./4. aste: 0,7%);<br>Artralgia (3./4. aste: 0,2%)  |   |   |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired    | Amenorröa (3./4. aste: NA)   |   |   |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Asteenia (3./4. aste: 10,0%);<br>Palavik (3./4. aste: NA);<br>Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%)  |   |   |
| Uuringud   |  | Kehakaalu tõus (3./4. aste: 0%);<br>Kehakaalu langus (3./4. aste: 0,2%) |   |

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

#### *Närvisüsteemi häired*

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

#### *Südame häired*

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

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomiopaatia tõttu.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini.

Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 96 kuud) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsis alopeetsia järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas.

#### *Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired*

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

GEICAM 9805 uuringus püsis amenorröa järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

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

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st TAC rühmas ja 1 patsiendil 2-st FAC rühmas pärast keemiaravi lõppu ning ei taandunud järelkontrolliperioodil (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud). Asteenia püsis järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühma ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas.

#### *Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom*

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

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

#### *Neutropeenilised tüsistused*

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  |
|---|--|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid              | Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 11,7%)  |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Aneemia (3./4. aste: 20,9%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 83,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 8,8%);<br>Febriline 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%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)   |
| Silma kahjustused                             |  | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0%)   |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                |  | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)  |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 1,0%)   |
| Seedetrakti häired                            | Diarröa (3./4. aste: 19,7%);<br>Iiveldus (3./4. aste: 16%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 23,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 14,3%)     | Kõhukinnisus (3./4. aste: 1,0%);<br>Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,0%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,7%) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%)  | Lööve, sügelus (3./4. aste: 0,7%);<br>Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,7%);<br>Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0%)                     |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 19,0%);<br>Palavik (3./4. aste: 2,3%);<br>vedelikupeetus (tõsine/eluohtlik: 1%)                                |  |



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

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

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

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>  | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>             | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|--|--|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid   | Infektsioon (3./4. aste: 6,3%);<br>Neutropeeniline infektsioon   |   |  |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |  | Kasvaja valu (3./4. aste: 0,6%)           |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired   | Neutropeenia (3./4. aste: 76,3%);<br>Aneemia (3./4. aste: 9,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 5,2%) | Febriilne neutropeenia                    |  |
| Immuunsüsteemi häired  |  | Ülitundlikkus (mitte tõsine)              |  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired   | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)   |   |  |
| Närvisüsteemi häired   | Düsgeusia/Parosmia;<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,6%);                              | Pearinglus                                |  |
| Silma kahjustused  |  | Suurenenud pisaraeritus;<br>Konjunktiviit |  |
| Kõrva ja labürindi kahjustused   |  | Kuulmise kahjustus                        |  |
| Südame häired  |  | Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)      | Arütmia (3./4. aste: 0,6%)             |
| Vaskulaarsed häired  |  | Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)       |  |

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|--|--|
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 0,6%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 4,0%);<br>Diarröa (3./4. aste: 2,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 0,6%) | Kõhukinnisus;<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste:0,6%);<br>Kõhuvalu;<br>Düspepsia;<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%) |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)   | Sügelev lööve;<br>Naha kuivus;<br>Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)   |  |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,6%)   |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 3,4%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 0,6%);<br>Vedelikupeetus;<br>Ödeem                                      |  |  |
| Uuringud                                      |  | Kehakaalu tõus   |  |

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>   | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Infektsioon (3./4. aste: 3,6%)   | Neutropeeniline infektsioon   |  |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |  | Kasvaja valu (3./4. aste: 1,2%)   |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  | Neutropeenia (3./4. aste: 83,5%);<br>Aneemia (3./4. aste: 12,4%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 4,0%);<br>Febriilne neutropeenia |   |  |
| Immuunsüsteemi häired   |  |   | Ülitundlikkus                          |
| Ainevahetus- ja toitumishäired  | Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)  |   |  |
| Närvisüsteemi häired  | Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);  | Pearinglus (3./4. aste 2,0%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%); |  |
| Silma kahjustused   |  | Suurenenud pisaraeritus   | Konjunktiviit                          |

| MedDRA organsüsteemi klass                    | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed   | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed |
|---|--|--|---------------------------------|
| Kõrva ja labürindi kahjustused                | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)  |  |                                 |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 2,0%)   | Müokardi isheemia               |
| Vaskulaarsed häired                           |  |  | Venoossed häired                |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 13,9%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 20,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 8,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,8%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 12,0%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%) | Düspepsia (3./4. aste: 0,8%);<br>Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%)<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%) |                                 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%);<br>Sügelev lööve  | Naha kuivus;<br>Ketendus   |                                 |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,4%)   |                                 |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 4,0%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 3,6%);<br>Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%);<br>Ödeem (3./4. aste: 1,2%)  |  |                                 |
| Uuringud                                      | Kehakaalu langus   |  | Kehakaalu tõus                  |

### Turuletulekujärgne kogemus

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

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

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

#### *Immuunsüsteemi häired*

Teatatud on mõnest anafülaktilise šoki juhtumist, mis mõnikord osutus fataalseks.

#### *Närvisüsteemi häired*

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

### *Silma kahjustused*

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

### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

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

### *Südame häired:*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

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

### *Seedetrakti häired*

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva esinenud dehüdratsiooni, seedetrakti perforatsiooni, isheemilist koliiti, koliiti ja neutropeenilist enterokoliiti. Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

### *Maksa ja sapiteede häired*

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

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harva on dotsetakseeli manustamisel tekkinud naha erütematoosluupus ja bulloossed lööbed nagu multiformne erütem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

### *Neerude ja kuseteede häired*

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

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## 4.9 Üleannustamine

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: taksaanid, ATC kood: L01CD02

#### Toimemehhanism

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse mikrotoubulitesse ja inhibeerides nende eraldumist, põhjustades vaba tubuliini olulise vähenemise. Dotsetakseeli sidumine mikrotoubulitesse 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 värskelt väljalõigatud kasvajakude suhtes klonogeensetes proovides. Dotsetakseel saavutab kõrge rakusise kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mida iseloomustab kõrge p-glükoproteiin, mis on kodeeritud mitmete ravimite resistentsuse geeni poolt. *In vivo* on dotsetakseel rakutsüklist sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvjavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

#### Kliiniline efektiivsus ja toimed

##### Rinnanäärme vähk

*TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi*

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

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS  $\geq$  80% ja vanus on 18...70 a. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmede haaratuse alusel (1...3, 4+), jagati 1491 patsienti juhuvaliku käigus 2 ravihaara: TAC ravihaar, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tund pärast doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> and tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m<sup>2</sup>, või FAC ravihaar, kellele manustati doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m<sup>2</sup>. Mõlemas raviskeemis oli 6 ravitsükli 3-nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravihaara patsientidele manustati antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda päevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravihaara östrogeen- ja/või progesteronretseptor-

positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravihaaras ja 72% patsientidest FAC ravihaaras. Teostati kaks vaheanalüüsi ja üks lõppanalüüs. Esimene vaheanalüüs oli plaanitud 3 aastat pärast poolte uuritavate kaasamist uuringusse. Teine vaheanalüüs tehti pärast 400 haigusvaba elulemusjuhu registreerimist, mille tulemusena oli järelkontrolli kestuse mediaan 55 kuud. Lõppanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10. aasta järelkontrollivisiidini (välja arvatud DFS juhud või kui patsiendid langesid järelkontrollist varem välja). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

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

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

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

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

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

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

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad TAXOTERE kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.

1060 patsienti, kellel oli opereeritav, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähk koos kõrge relapsiohuga 1998. a. St. Galleni kriteeriumite alusel (tuumori suurus  $>2$  cm ja/või negatiivsed ER ja PR ja/või kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2...3. aste) ja/või vanus  $<35$  aastat) randomiseeriti saama adjuvantravi TAXOTERE'ga annuses  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1 tund pärast doksorubiitsiini  $50 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidi  $500 \text{ mg/m}^2$  (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubiitsiini annuses  $50 \text{ mg/m}^2$ , koos järgneva fluorouratsiiliga  $500 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidiga  $500 \text{ mg/m}^2$  (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. TAXOTERE't manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmane profülaktika G-CSF-iga muudeti kohustuslikuks TAC ravihaaras pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kummaski ravihaaras manustati ER+ ja/või PgR+ positiivse tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta vältel. Adjuvantset kiiritusravi tehti vastavuses osalenud ravikeskustes kehtivate juhistega 57,3% patsientidest TAC ravihaaras ja 51,2% patsientidest FAC ravihaaras.

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

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

| Patsientide alarühm             | Haigusvaba elulemus           |               |           |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------|
|                                 | Patsientide arv<br>TAC rühmas | Riskide suhe* | 95% CI    |
| 2. aste                         | 216                           | 0,77          | 0,46-1,3  |
| 3. aste                         | 259                           | 0,59          | 0,39-0,9  |
| <b>Seisund menopausi alusel</b> |                               |               |           |
| Pre-menopausis                  | 285                           | 0,64          | 0,40-1    |
| Post-menopausis                 | 254                           | 0,72          | 0,47-1,12 |

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteroniretseptor

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

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

#### *TAXOTERE monoteeraapia*

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

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

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

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



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

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

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

#### *TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiiniga*

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

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

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

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

#### *TAXOTERE kombinatsioonis trastuzumabiga*

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

| Parameeter                              | Dotsetakseel koos trastuzumabiga <sup>1</sup><br>n = 92 | Dotsetakseel <sup>1</sup><br>n = 94 |
|---|---|-------------------------------------|
| Ravivastus<br>(95% CI)                  | 61%<br>(50-71)  | 34%<br>(25-45)                      |
| Ravivastuse kestuse mediaan<br>(kuudes) | 11,4  | 5,1                                 |

|  |                                |                                  |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| (95% CI)                               | (9,2-15,0)                     | (4,4-6,2)                        |
| TTP mediaan (kuudes)<br>(95% CI)       | 10,6<br>(7,6-12,9)             | 5,7<br>(5,0-6,5)                 |
| Elulemuse mediaan (kuudes)<br>(95% CI) | 30,5 <sup>2</sup><br>(26,8 ne) | 22,1 <sup>2</sup><br>(17,6-28,9) |

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

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

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

#### *TAXOTERE kombinatsioonis kapetsitabiiniga*

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

Eelnevalt ravitud patsientidel olid III faasi kliinilises uuringus progressiooniaeg (12,3 nädalat vs 7 nädalat) ja kogu elulemuse aeg märgatavalt pikemad 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli grupis võrreldes primaarsete raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini (p < 0,01), analgeetikume (p < 0,01), teiste haigustega seotud medikamente (p = 0,06) kasutavaid ja radioteraapiaga ravitavaid (p < 0,01) patsiente võrreldes BSC grupiga. Ravile allumise koguprotsent hinnatavate patsientide seas oli 6,8%, ravile allumise kestvuse mediaanaeg oli 26,1 nädalat.

##### *TAXOTERE ja platinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

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

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

|  |                 |                 |                      |
|--|-----------------|-----------------|----------------------|
|  | TCis<br>n = 408 | VCis<br>n = 404 | Statistiline analüüs |
|--|-----------------|-----------------|----------------------|

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

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

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

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

### Eesnäärmevähk

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

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

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

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

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

|                        |             |             |             |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Valu ravivastus (%)    | 34,6        | 31,2        | 21,7        |
| 95% CI                 | (27,1-42,7) | (24,0-39,1) | (15,5-28,9) |
| p-väärtus*             | 0,0107      | 0,0798      | --          |
| Patsientide arv        | 141         | 134         | 137         |
| Tuumori ravivastus (%) | 12,1        | 8,2         | 6,6         |
| 95% CI                 | (7,2-18,6)  | (4,2-14,2)  | (3,0-12,1)  |
| p-väärtus*             | 0,1112      | 0,5853      | --          |

†Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

\*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

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

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

### Mao adenokartsinoom

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

### Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

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

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

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

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

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

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)  
Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX323). Sellesse uuringusse randomiseeriti 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said  $75 \text{ mg/m}^2$  dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P)  $75 \text{ mg/m}^2$  ja seejärel 5-fluorouratsiil (F)  $750 \text{ mg/m}^2$  päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  ja seejärel 5-fluorouratsiili (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguannuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda päevas, fraktsioonidevahelise intervalliga maksimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline reseksioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravihaara patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravihaaras, võrreldes PF haaraga;  $p = 0,0042$  (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaani olles 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%,  $p = 0,0128$ . Efektiivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

| <b>Tulemusnäitaja</b>                               | <b>Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br/>n = 177</b> | <b>Cis + 5-FU<br/>n = 181</b> |
|---|--|-------------------------------|
| Progressioonivaba elulemuse mediaan kuudes (95% CI) | 11,4<br>(10,1...14,0)                        | 8,3<br>(7,4...9,1)            |
| Kohandatud riskide suhe (95% CI)<br>*p-väärtus      | 0,70<br>(0,55...0,89)<br>0,0042              |                               |
| Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)                   | 18,6<br>(15,7...24,0)                        | 14,5<br>(11,6...18,7)         |
| Riskide suhe (95% CI)                               | 0,72<br>(0,56...0,93)                        |                               |

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

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

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

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*\*Chi-ruut test

#### Elukvaliteedi näitajad

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

#### Kliinilise kasu näitajad

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

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

- Induksioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induksioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 324). Sellesse uuringusse randomiseeriti 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente kellel kirurgilise ravi võimalikkus on väike ja patsiente kelle puhul eesmärgiks organsäästlikkus. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning organsäästlikkuse õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioteraapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> päevas 30-minutilise kuni 3 tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) KRT-d.

Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioon keemiaravi viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravihaara patsiendid 7 nädalat KRT-d. Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal 1-tunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades üks kord päevas fraktsioneerimist (2 Gy päevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguanusega 70...72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist resektsiooni võis teha igal ajal pärast KRT-d. Kõik dotsetakseeli sisaldava haara patsiendid said profülaktiliselt antibiootikumide. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logrank test,  $p = 0,0058$ ) dotsetakseeli sisaldavas ravihaaras, võrreldes PF haaraga OS mediaan vastavalt 70,6 versus 30,1 kuud, suremuse riski langusega 30% võrreldes PF (riskide suhe (HR) = 0,70, usaldusmäär (CI) = 0,54-0,90) üldise keskmise 41,9 kuulise jälgimisperioodiga. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas 29% võrra progressiooni või surma riski vähenemist ja keskmise PFS-i paranemist 22 kuu võrra (35,5 kuud TPF ja 13,1 kuud PF korral). See oli samuti statistiliselt oluline, HR 0,71; 95% CI 0,56-0,90; logrank test  $p = 0,004$ . Efektivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

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

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

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

\* kohandamata logaritmiline astaktest

\*\* kohandamata logaritmiline astaktest, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

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

NA – ei ole kohaldatav

Lapsed ja noorukid

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

### Eritumine

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

### Eriühmad

#### *Vanus ja sugu*

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

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Vedelikupeetus*

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

### Kombinatsioonravi

#### *Doksorubitsiin*

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

#### *Kapetsitabiin*

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



### *Tsisplatiin*

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

### *Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil*

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

### *Prednisoon ja deksametasoon*

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

### *Prednisoon*

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüsorbaat 80.  
Veevaba etanool  
Sidrunhape

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

2 aastat.

#### Pärast viaali avamist

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

#### Infusioonikotti lisatuna

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

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

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

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

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Üks viaal karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

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

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

#### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

##### Infusioonilahuse valmistamine

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

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

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb koheselt kasutada.

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

**TAXOTERE 20 mg/1 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

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

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

Segada infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/95/002/003

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. november 1995

Müügiloa uuendamise kuupäev: 27. november 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAXOTERE 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

Üks vial 1 ml kontsentraadiga sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Rinnanäärmevähk

TAXOTERE kombinatsioonis doksorubiitsiini 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).

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

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

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

TAXOTERE 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

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

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

#### Eesnäärmevähk

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

#### Mao adenokartsinoom

TAXOTERE 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

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

#### Soovitav annus

Rinnanäärme-, mitteväikerakk-kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu. Eesnäärmevähi korral, kui samaaegselt kasutatakse prednisooni või prednisolooni, soovitatakse premedikatsiooni deksametasooniga 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.4).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

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

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoteraapia puhul  $100 \text{ mg/m}^2$ . Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses  $75 \text{ mg/m}^2$  kombineerituna doksorubitsiini (50  $\text{mg/m}^2$ ).

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

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus  $75 \text{ mg/m}^2$  iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse  $1250 \text{ mg/m}^2$  kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala

jooksul, millele järgneb 1 nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapiinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

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

#### Eesnäärmevähk

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

#### Mao adenokartsinoom

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

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

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

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

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

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

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

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

### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

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

### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

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

### Kombinatsioon kapetsitabiiniga

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

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

### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

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

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

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

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

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

### Spetsiaalsed patsientide rühmad

#### Maksakahjustusega patsiendid

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

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

#### Lapsed ja noorukid

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

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

#### Eakad

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

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

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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



## Hematoloogia

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

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

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

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

## Ülitundlikkusreaktsioonid

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

## Nahareaktsioonid

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

## Vedelikupeetus

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

## Respiratoorsed häired

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

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

### Maksakahjustusega patsiendid

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

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

### Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

### Närvisüsteem

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

### Kardiaalne toksilisus

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

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

### Silma kahjustused

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

### Muud

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

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

## Täiendavad hoiatused seoses kasutamise ja 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).

### Leukeemia

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

### Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

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

### Eakad

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

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

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

### Abiained

Ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 0,395 g (0,5 ml) viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile viaali kohta.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

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

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

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

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

### Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas ta eritub inimestel rinnapiima. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toitmine dotsetakseelravi ajaks katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

## Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

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

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

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

### Immuunsüsteemi häired

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

### Närvisüsteemi häired

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

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteraapia korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>

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

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

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

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### Närvisüsteemi häired

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

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

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

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



Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubiiniga

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

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

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus TAXOTERE-ga annuses 100 mg/ m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

### Südame häired

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

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

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

Kõrvaltoimete tabel eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja prednisooni või prednisolooniga

| MedDRA organsüsteemi klass                       | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed  |
|--|--|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)   |   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Neutropeenia (3./4. aste: 32%);<br>Aneemia (3./4. aste: 4,9%)  | Trombotsütopeenia (3./4. aste: 0,6%);<br>Febriilne neutropeenia                         |
| Immuunsüsteemi häired                            |  | Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)   |   |
| Närvisüsteemi häired                             | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);<br>Düsgeusia (3./4. aste: 0%)   | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%)  |
| Silma kahjustused                                |  | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0,6%)  |
| Südame häired                                    |  | Vasaku vatsakse funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)                                   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | Ninaverejooks (3./4. aste: 0%);<br>Düspnoe (3./4. aste: 0,6%);<br>Köha (3./4. aste: 0%) |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 2,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 1,2%);<br>Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 1,2%) |   |
| Naha ja nahaaluskoekahjustused                   | Alopeetsia;<br>Küsinte kahjustus (mitte tõsine)  | Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);  |
| Lihaskoe ja sidekoekahjustused                   |  | Artralgia (3./4. aste: 0,3%);<br>Müalgia (3./4. aste: 0,3%)                             |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Väsimus (3./4. aste: 3,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)  |   |

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

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed           | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed |
|----------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 2,4%);<br>Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)  |                                  |                                 |
| Vere ja lümfisüsteemi häired     | Aneemia (3./4. aste: 3%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%);<br>Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA) |                                  |                                 |
| Immuunsüsteemi häired            |  | Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%) |                                 |

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>                | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed</b>  |
|--|--|---|---|
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste: 1,5%)   |   |   |
| Närvisüsteemi häired                             | Düsgeusia (3./4. aste: 0,6%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: <0,1%)  | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%);                       | Minestamine (3./4. aste: 0%);<br>Neurotoksilisus (3./4. aste: 0%);<br>Unisus (3./4. aste: 0%) |
| Silma kahjustused                                | Konjunktiviit (3./4. aste: 0,1%)   | Suurenenud pisaravool (3./4. aste: <0,1%);                              |   |
| Südame häired                                    |  | Arütmia (3./4. aste: 0,2%)  | Südame paispuudulikkus  |
| Vaskulaarsed häired                              | Õhetus (3./4. aste: 0,5%)  | Hüpotensioon (3./4. aste: 0%);<br>Flebiit (3./4. aste: 0%)              | Lümfitorse (3./4. aste: 0%)   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | Köha (3./4. aste: 0%)   |   |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 5,0%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 6,0%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 4,2%);<br>Diarröa (3./4. aste: 3,2%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,5%) | Kõhuvalu (3./4. aste: 0,4%)   |   |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia (püsiv: <3%);<br>Nahakahjustus (3./4. aste: 0,6%);<br>Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,4%)   |   |   |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused                  | Müalgia (3./4. aste: 0,7%);<br>Artralgia (3./4. aste: 0,2%)  |   |   |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired    | Amenorröa (3./4. aste: NA)   |   |   |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Asteenia (3./4. aste: 10,0%);<br>Palavik (3./4. aste: NA);<br>Perifeerne turse (3./4. aste: 0,2%)  |   |   |
| Uuringud   |  | Kehakaalu tõus (3./4. aste: 0%);<br>Kehakaalu langus (3./4. aste: 0,2%) |   |

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

#### *Närvisüsteemi häired*

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

#### *Südame häired*

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

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomüopaatia tõttu.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini.

Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 96 kuud) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsis alopeetsia järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas.

#### *Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired*

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

GEICAM 9805 uuringus püsis amenorröa järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

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

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st TAC rühmas ja 1 patsiendil 2-st FAC rühmas pärast keemiaravi lõppu ning ei taandunud järelkontrolliperioodil (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud). Asteenia püsis järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühma ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas.

#### *Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom*

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

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

#### *Neutropeenilised tüsistused*

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  |
|---|--|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid              | Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 11,7%)  |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Aneemia (3./4. aste: 20,9%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 83,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 8,8%);<br>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%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)   |
| Silma kahjustused                             |  | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0%)   |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                |  | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)  |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 1,0%)   |
| Seedetrakti häired                            | Diarröa (3./4. aste: 19,7%);<br>Iiveldus (3./4. aste: 16%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 23,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 14,3%)     | Kõhukinnisus (3./4. aste: 1,0%);<br>Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,0%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,7%) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%)  | Lööve, sügelus (3./4. aste: 0,7%);<br>Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,7%);<br>Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0%)                     |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 19,0%);<br>Palavik (3./4. aste: 2,3%);<br>vedelikupeetus (tõsine/eluohulik: 1%)                                |  |



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

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

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

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>   | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>             | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Infektsioon (3./4. aste: 6,3%);<br>Neutropeeniline infektsioon   |   |  |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |  | Kasvaja valu (3./4. aste: 0,6%)           |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  | Neutropeenia (3./4. aste: 76,3%);<br>Aneemia (3./4. aste: 9,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 5,2%) | Febriilne neutropeenia                    |  |
| Immuunsüsteemi häired   |  | Ülitundlikkus (mitte tõsine)              |  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired  | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)   |   |  |
| Närvisüsteemi häired  | Düsgeusia/Parosmia;<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,6%);                              | Pearinglus                                |  |
| Silma kahjustused   |  | Suurenenud pisaraeritus;<br>Konjunktiviit |  |
| Kõrva ja labürindi kahjustused  |  | Kuulmise kahjustus                        |  |
| Südame häired   |  | Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)      | Arütmia (3./4. aste: 0,6%)             |
| Vaskulaarsed häired   |  | Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)       |  |

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|--|--|
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 0,6%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 4,0%);<br>Diarröa (3./4. aste: 2,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 0,6%) | Kõhukinnisus;<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste:0,6%);<br>Kõhuvalu;<br>Düspepsia;<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%) |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)   | Sügelev lööve;<br>Naha kuivus;<br>Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)   |  |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,6%)   |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 3,4%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 0,6%);<br>Vedelikupeetus;<br>Ödeem                                      |  |  |
| Uuringud                                      |  | Kehakaalu tõus   |  |

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>   | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Infektsioon (3./4. aste: 3,6%)   | Neutropeeniline infektsioon   |  |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |  | Kasvaja valu (3./4. aste: 1,2%)   |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  | Neutropeenia (3./4. aste: 83,5%);<br>Aneemia (3./4. aste: 12,4%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 4,0%);<br>Febriilne neutropeenia |   |  |
| Immuunsüsteemi häired   |  |   | Ülitundlikkus                          |
| Ainevahetus- ja toitumishäired  | Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)  |   |  |
| Närvisüsteemi häired  | Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);  | Pearinglus (3./4. aste 2,0%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%); |  |
| Silma kahjustused   |  | Suurenenud pisaraeritus   | Konjunktiviit                          |

| MedDRA organsüsteemi klass                    | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed  | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed |
|---|--|---|---------------------------------|
| Kõrva ja labürindi kahjustused                | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)  |   |                                 |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 2,0%)  | Müokardi isheemia               |
| Vaskulaarsed häired                           |  |   | Venoossed häired                |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 13,9%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 20,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 8,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,8%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 12,0%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%) | Düspepsia (3./4. aste: 0,8%);<br>Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%);<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%) |                                 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%);<br>Sügelev lööve  | Naha kuivus;<br>Ketendus  |                                 |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,4%)  |                                 |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 4,0%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 3,6%);<br>Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%);<br>Ödeem (3./4. aste: 1,2%)  |   |                                 |
| Uuringud                                      | Kehakaalu langus   |   | Kehakaalu tõus                  |

#### Turuletulekujärgne kogemus

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

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

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

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

##### *Immuunsüsteemi häired*

Teatatud on mõnest anafülaktilise šoki juhtumist, mis mõnikord osutus fataalseks.

##### *Närvisüsteemi häired*

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

##### *Silma kahjustused*

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

#### *Kõrva ja labüürindi kahjustused*

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

#### *Südame häired:*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

#### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

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

#### *Seedetrakti häired*

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva esinenud dehüdratsiooni, seedetrakti perforatsiooni, isheemilist koliiti, koliiti ja neutropeenilist enterokoliiti. Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

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

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harva on dotsetakseeli manustamisel tekkinud naha erütematoosluupus ja bulloossed lööbed nagu multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

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

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

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

#### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## 4.9 Üleannustamine

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: taksaanid, ATC kood: L01CD 02

#### Toimemehhanism

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse 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 värskelt väljalõigatud kasvajakude suhtes klonogeensetes proovides. Dotsetakseel saavutab kõrge rakusise kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mida iseloomustab kõrge p-glükoproteiin, mis on kodeeritud mitmete ravimite resistentsuse geeni poolt. *In vivo* on dotsetakseel rakutsüklist sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvjavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

#### Kliiniline efektiivsus ja toimed

##### Rinnanäärme vähk

*TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamidiiga: adjuvantravi*

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

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS  $\geq$  80% ja vanus on 18...70 a. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmede haaratuse alusel (1...3, 4+), jagati 1491 patsienti juhuvaliku käigus 2 ravihaara: TAC ravihaar, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tund pärast doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> and tsüklofosfamidi annuses 500 mg/m<sup>2</sup>, või FAC ravihaar, kellele manustati doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamidi annuses 500 mg/m<sup>2</sup>. Mõlemas raviskeemis oli ravitsükli 3-nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravihaara patsientidele manustati antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda päevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravihaara östrogeen- ja/või progesteronretseptor-

positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravihaaras ja 72% patsientidest FAC ravihaaras. Teostati kaks vaheanalüüsi ja üks lõppanalüüs. Esimene vaheanalüüs oli plaanitud 3 aastat pärast poolte uuritavate kaasamist uuringusse. Teine vaheanalüüs tehti pärast 400 haigusvaba elulemusjuhu registreerimist, mille tulemusena oli järelkontrolli kestuse mediaan 55 kuud. Lõppanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10. aasta järelkontrollivisiidini (välja arvatud DFS juhud või kui patsiendid langesid järelkontrollist varem välja). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

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

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

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

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

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

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

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad TAXOTERE kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.

1060 patsienti, kellele oli opereeritav, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähk koos kõrge relapsiohuga 1998. a. St. Galleni kriteeriumite alusel (tuumori suurus  $>2$  cm ja/või negatiivsed ER ja PR ja/või kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2...3. aste) ja/või vanus  $<35$  aastat) randomiseeriti saama adjuvantravi TAXOTERE'ga annuses  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1 tund pärast doksorubiitsiini  $50 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidi  $500 \text{ mg/m}^2$  (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubiitsiini annuses  $50 \text{ mg/m}^2$ , koos järgneva fluorouratsiiliga  $500 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidiga  $500 \text{ mg/m}^2$  (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahetega 6 tsükli. TAXOTERE't manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmane profülaktika G-CSF-iga muudeti kohustuslikuks TAC ravihaaras pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kummaski ravihaaras manustati ER+ ja/või PgR+ positiivse tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta vältel. Adjuvantset kiiritusravi tehti vastavuses osalenud ravikeskustes kehtivate juhistega 57,3% patsientidest TAC ravihaaras ja 51,2% patsientidest FAC ravihaaras.

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

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

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

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

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

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

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

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

| Patsientide alarühm             | Haigusvaba elulemus           |               |           |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------|
|                                 | Patsientide arv<br>TAC rühmas | Riskide suhe* | 95% CI    |
| 2. aste                         | 216                           | 0,77          | 0,46-1,3  |
| 3. aste                         | 259                           | 0,59          | 0,39-0,9  |
| <b>Seisund menopausi alusel</b> |                               |               |           |
| Pre-menopausis                  | 285                           | 0,64          | 0,40-1    |
| Post-menopausis                 | 254                           | 0,72          | 0,47-1,12 |

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

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

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

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteronireseptor

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

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

#### *TAXOTERE monoteeraapia*

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

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

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

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



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

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

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

#### TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiiniga

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

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

Selles uuringus esines AT harus võrreldes AC omaga enam raskekujulist neutropeeniat (90% vs 68,6%), febrilset neutropeeniat (33,3% vs 10%), infektsioone (8% vs 2,4%), diarröad (7,5% vs 1,4%), asteeniat (8,5% vs 2,4%) ja valu (2,8% vs 0%). Samas esines AC harus, võrreldes AT omaga, enam raskekujulist aneemiat (15,8% vs 8,5%) ja lisaks raskekujulist kardiotoksilisust: kongestiivset südamepuudulikkust (3,8% vs 2,8%), absoluutset LVEF langust ≥ 20% (13,1% vs 6,1%, absoluutset LVEF langust ≥ 30% (6,2% vs 1,1%)). Toksilist surma esines AT harus (kongestiivne südamepuudulikkus) ühel korral ning AC harus neljal korral (1 septiline šokk ja 3 kongestiivset südamepuudulikkust).

Mõlemas harus mõõdeti elukvaliteeti EORTC küsimustikuga ja see oli võrreldav ning stabiilne kogu ravi- ja jälgimisperioodi jooksul.

#### TAXOTERE kombinatsioonis trastuzumabiga

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt keemiaravi mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravihaara, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m<sup>2</sup>) monoterapiana või kombinatsioonis trastuzumabiga. Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi osutus efektiivseks sõltumata eelnevalt teostatud adjuvantravist antratsükliinidega. Käesolevas uuringus määrati HER2 positiivsust peamiselt immuunhistokeemilisel meetodil (IHK). Väikse arvu patsientide puhul kasutati fluorestsents *in situ* hübriidatsioonmeetodit (FISH). 87% uuringus osalenud patsientidest oli HER2 positiivsuse analüüsi tulemus IHK 3+, 95% patsientidest oli IHK 3+ ja/või FISH positiivne. Efektiivsusnäitajate kokkuvõtte on esitatud alljärgnevas tabelis:

| Parameeter                              | Dotsetakseel koos trastuzumabiga <sup>1</sup><br>n = 92 | Dotsetakseel <sup>1</sup><br>n = 94 |
|---|---|-------------------------------------|
| Ravivastus<br>(95% CI)                  | 61%<br>(50-71)  | 34%<br>(25-45)                      |
| Ravivastuse kestuse mediaan<br>(kuudes) | 11,4  | 5,1                                 |

|  |                                |                                  |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| (95% CI)                               | (9,2-15,0)                     | (4,4-6,2)                        |
| TTP mediaan (kuudes)<br>(95% CI)       | 10,6<br>(7,6-12,9)             | 5,7<br>(5,0-6,5)                 |
| Elulemuse mediaan (kuudes)<br>(95% CI) | 30,5 <sup>2</sup><br>(26,8 ne) | 22,1 <sup>2</sup><br>(17,6-28,9) |

TTP = aeg progresseerumiseni (*time to progression*); “ne” tähendab hindamise võimatust või et hindamine seisab veel ees.

<sup>1</sup>Kaasatud kõik patsiendid ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*)

<sup>2</sup>Hinnanguline keskmine elulemus (*Estimated median survival*)

#### *TAXOTERE kombinatsioonis kapetsitabiiniga*

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline ravi oli ebaõnnestunud. Uuringusse randomiseeritud 255 patsienti said ravi dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup> ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1 nädalane paus). 256 patsienti said dotsetakseeli (100 mg/m<sup>2</sup> ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoteerapiana. Elulemus oli parem dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus (p = 0,0126). Keskmine elulemus oli 442 päeva dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus versus 352 päeva dotsetakseeli harus. Üldine vastus ravile (ORR) kogu randomiseeritud patsientide populatsioonis (uuringuarstide hinnangul) oli 41,6% (dotsetakseel ja kapetsitabiin) versus 29,7% (dotsetakseel üksi), p = 0,0058. Aeg progresseerumiseni oli pikem dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombinatsiooniga raviharus (p < 0,0001). Keskmine aeg progresseerumiseni (TTP) oli 186 päeva (dotsetakseel ja kapetsitabiin) versus 128 päeva (dotsetakseel üksi).

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

##### *Eelnevalt keemiaraviga ravitud patsiendid, kas radioteraapiaga kombineeritult või ilma*

Eelnevalt ravitud patsientidel olid III faasi kliinilises uuringus progressiooniaeg (12,3 nädalat vs 7 nädalat) ja kogu elulemuse aeg märgatavalt pikemad 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli grupis võrreldes primaarsete raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini (p < 0,01), analgeetikume (p < 0,01), teiste haigustega seotud medikamente (p = 0,06) kasutavaid ja radioteraapiaga ravitavaid (p < 0,01) patsiente võrreldes BSC grupiga. Ravile allumise koguprotsent hinnatavate patsientide seas oli 6,8%, ravile allumise kestvuse mediaanaeg oli 26,1 nädalat.

##### *TAXOTERE ja platinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks keemiaravi. Patsiendid randomiseeriti kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseeli 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbiini (V) 25 mg/m<sup>2</sup> 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval, tsükli korrati iga 4 nädala järel (VCis).

Uuringu kahe raviharu elulemuse, keskmise progressiooniaja ja ravivastuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

|                  | TCis<br>n = 408 | VCis<br>n = 404 | statistiline analüüs |
|------------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| Üldine elulemus: |                 |                 |                      |

|  |      |      |  |
|--|------|------|--|
| (esmane tulemusnäitaja):                           |      |      |  |
| Elulemuse mediaan (kuudes)                         | 11,3 | 10,1 | Riski suhe: 1,122<br>[97,2% CI: 0,937; 1,342]* |
| 1 aasta elulemus (%)                               | 46   | 41   | Ravi erinevus: 5,4%<br>[95% CI: -1,1; 12,0]    |
| 2 aasta elulemus (%)                               | 21   | 14   | Ravi erinevus: 6,2%<br>[95% CI: 0,2; 12,3]     |
| Progresseerumiseni kulunud aja mediaan (nädalates) | 22,0 | 23,0 | Riski suhe: 1,032<br>[95% CI: 0,876; 1,216]    |
| Üldine ravivastus (%) :                            | 31,6 | 24,5 | Ravi erinevus: 7,1%<br>[95% CI: 0,7; 13,5]     |

\*: Hinnatavate patsientide populatsiooni on parandatud korduvate võrdluste jaoks ning kohandatud stratifikatsioonifaktorite jaoks (haiguse staadium, ravi piirkond).

Teised tulemusnäitajad olid valu intensiivsuse muutus, üldine elukvaliteedi hinnang EuroQoL-5D skaalal ja kopsuvähi sümptomite skaalal (*Lung Cancer Symptom Scale*) ning Karnofsky staatuse muutused. Need tulemusnäitajad toetasid esmaseid tulemusnäitajaid.

Uuringus ei suudetud tõestada dotsetakseeli ja karboplatiini kombinatsiooni efektiivsuse samasust ega vähemust võrreldes Vcis standardraviga.

### Eesnäärmevähk

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel on hinnatud randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kokku 1006 patsienti KPS  $\geq$  60 randomiseeriti järgmistesse ravigruppidesse:

- dotsetakseel 75 mg/m<sup>2</sup> kord 3 nädala järel, 10 tsükli,
- dotsetakseel 30 mg/m<sup>2</sup> manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6 nädalase tsükli jooksul, 5 tsükli,
- Mitoksantroon 12 mg/m<sup>2</sup> kord 3 nädala järel, 10 tsükli.

Kõiki 3 raviskeemi manustati pidevalt kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda päevas.

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga 3 nädala järel, oli märgatavalt pikem elulemus, võrreldes nendega, keda raviti mitoksantrooniga. Dotsetakseeli kasutamisel üks kord nädalas ei olnud elulemuse pikenedamine statistiliselt oluline, võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ja kontrollgrupis on kokku võetud järgnevas tabelis:

| Tulemusnäitaja           | Dotsetakseel iga 3 nädala järel | Dotsetakseel iga nädal | Mitoksantroon iga 3 nädala järel |
|--------------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Patsientide arv          | 335                             | 334                    | 337                              |
| Keskmine elulemus (kuud) | 18,9                            | 17,4                   | 16,5                             |
| 95% CI                   | (17,0-21,2)                     | (15,7-19,0)            | (14,4-18,6)                      |
| Riskimäär                | 0,761                           | 0,912                  | --                               |
| 95% CI                   | (0,619-0,936)                   | (0,747-1,113)          | --                               |
| p-väärtus <sup>†*</sup>  | 0,0094                          | 0,3624                 | --                               |
| Patsientide arv          | 291                             | 282                    | 300                              |
| PSA** ravivastus (%)     | 45,4                            | 47,9                   | 31,7                             |
| 95% CI                   | (39,5-51,3)                     | (41,9-53,9)            | (26,4-37,3)                      |
| p-väärtus*               | 0,0005                          | < 0,0001               | --                               |
| Patsientide arv          | 153                             | 154                    | 157                              |
| Valu ravivastus (%)      | 34,6                            | 31,2                   | 21,7                             |
| 95% CI                   | (27,1-42,7)                     | (24,0-39,1)            | (15,5-28,9)                      |

|                        |            |            |            |
|------------------------|------------|------------|------------|
| p-väärtus*             | 0,0107     | 0,0798     | --         |
| Patsientide arv        | 141        | 134        | 137        |
| Tuumori ravivastus (%) | 12,1       | 8,2        | 6,6        |
| 95% CI                 | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3,0-12,1) |
| p-väärtus*             | 0,1112     | 0,5853     | --         |

\*Stratifitseeritud logaritmiline astaktest

\*Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

Toetudes faktile, et dotsetakseeli manustamisel üks kord nädalas on veidi paremad ohutusnäitajad, kui dotsetakseeli manustamisel iga 3 nädala järel, on võimalik, et mõned patsiendid saavad kasu dotsetakseeli manustamisest üks kord nädalas.

*Global Quality of Life* näitajate osas puudusid statistilised erinevused ravigruppide vahel.

### Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaallidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks, hinnati paljukeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. 445 patsienti, kelle KPS > 70, said raviks kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval, kombinatsioonis tsisplatiiniga (C) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval ja 5-fluorouratsiiliga (F) 750 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval ja 5-fluorouratsiili 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva. Ravitsükli kestus TCF ravihaaras oli 3 nädalat ja CF ravihaaras 4 nädalat. Manustatud ravitsükli arvu mediaan patsiendi kohta oli TCF ravihaaras 6 (vahemik 1...16) ja CF ravihaaras 4 (vahemik 1...12). Aeg progressioonini (TTP, *time to progression*) oli esmane tulemusnäitaja. Progressiooni risk vähenes 32,1% seoses oluliselt (p = 0,0004) pikema TTP-ga TCF ravihaaras. Üldine elulemuskestus oli oluliselt (p = 0,0201) pikem TCF ravihaaras, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on alljärgnevas tabelis:

### Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

| <b>Tulemusnäitaja</b>                                | <b>TCF<br/>n = 221</b> | <b>CF<br/>n = 224</b> |
|--|------------------------|-----------------------|
| TTP mediaan (kuud)                                   | 5,6                    | 3,7                   |
| 95% CI   | (4,86...5,91)          | (3,45...4,47)         |
| Riskide suhe   | 1,473                  |                       |
| 95% CI   | (1,189...1,825)        |                       |
| *p-väärtus   | 0,0004                 |                       |
| Elulemuse mediaan (kuud)                             | 9,2                    | 8,6                   |
| 95% CI   | (8,38...10,58)         | (7,16...9,46)         |
| 2 aasta prognoos (%)                                 | 18,4                   | 8,8                   |
| Riskide suhe   | 1,293                  |                       |
| 95% CI   | (1,041...1,606)        |                       |
| *p-väärtus   | 0,0201                 |                       |
| Üldine ravivastus (CR+PR) (%)                        | 36,7                   | 25,4                  |
| p-väärtus  | 0,0106                 |                       |
| Progresseeruv haigus kui parim üldine ravivastus (%) | 16,7                   | 25,9                  |

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

Alagruppide analüüsis vanuse, soo ja rassi põhjal püsis TCF paremus CF ees.

Elulemuse jätkuanalüüs pärast keskmiselt 41,6 kuulist jälgimist ei näidanud enam statistiliselt olulist erinevust, ehkki TCF paremus püsis ning ning näitas selgesti, et TCF oli parem kui CF ajavahemikus 18...30 kuud.

Üldiselt näitasid elukvaliteet (QoL) ja saadud kliiniline kasu püsivalt TCF ravihaara paremust. TCF ravihaara patsientidel kulus kauem aega üldise tervisliku seisundi määratletava 5% halvenemiseni võrra QLQ-C30 küsimustiku põhjal ( $p = 0,0121$ ) ja Karnofski üldseisundi indeksi määratletava halvenemiseni ( $p = 0,0088$ ), võrrelduna CF ravihaara patsientidega.

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)  
Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 323). Sellesse uuringusse randomiseeriti 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said  $75 \text{ mg/m}^2$  dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P)  $75 \text{ mg/m}^2$  ja seejärel 5-fluorouratsiil (F)  $750 \text{ mg/m}^2$  päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  ja seejärel 5-fluorouratsiili (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguannuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda päevas, fraktsioonidevahelise intervalliga maksimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline reseksioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravihaara patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravihaaras, võrreldes PF haaraga;  $p = 0,0042$  (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaani olles 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%,  $p = 0,0128$ . Efektiivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

### Dotsetakseeli efektiivsus inoperaabelse lokaalselt levinud SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

| Tulemusnäitaja                                      | Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br>n = 177 | Cis + 5-FU<br>n = 181 |
|---|--------------------------------------|-----------------------|
| Progressioonivaba elulemuse mediaan kuudes (95% CI) | 11,4<br>(10,1...14,0)                | 8,3<br>(7,4...9,1)    |
| Kohandatud riskide suhe (95% CI)<br>*p-väärtus      | 0,70<br>(0,55...0,89)<br>0,0042      |                       |
| Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)                   | 18,6<br>(15,7...24,0)                | 14,5<br>(11,6...18,7) |
| Riskide suhe (95% CI)<br>**p-väärtus                | 0,72<br>(0,56...0,93)<br>0,0128      |                       |

| Tulemusnäitaja   | Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br>n = 177 | Cis + 5-FU<br>n = 181            |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|
| Parim üldine ravivastus keemiaravile (%)<br>(95% CI)<br>***p-väärtus                             | 67,8<br>(60,4...74,6)                | 53,6<br>(46,0...61,0)            |
|  | 0,006                                |                                  |
| Parim üldine ravivastus uuringuravile [keemiaravi± kiiritusravi] (%)<br>(95% CI)<br>***p-väärtus | 72,3<br>(65,1...78,8)                | 58,6<br>(51,0...65,8)            |
|  | 0,006                                |                                  |
| Keemiaravi ±radioteraapiaga saavutatud ravivastuse kestuse mediaan kuudes<br>(95% CI)            | n = 128<br>15,7<br>(13,4...24,6)     | n = 106<br>11,7<br>(10,2...17,4) |
| Riskide suhe<br>(95% CI)<br>**p-väärtus  | 0,72<br>(0,52...0,99)<br>0,0457      |                                  |

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + 5-FU paremust

\*Cox'i mudel (kohandatud kasvaja esmaskoldele, T ja N kliinilistele staadiumitele ja PSWHO-le)

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*\*Chi-ruut test

#### Elukvaliteedi näitajad

TPF haara patsiendid kogesid märksa väiksemat üldise terviseskoori halvenemist, võrreldes PF haara patsientidega (p = 0,01, kasutades EORTC QLQ-C30 skaalat).

#### Kliinilise kasu näitajad

Kõne arusaadavuse, avalikus kohas söömise ja toiduvaliku normaalsuse mõõtmiseks loodud sooritusvõime skaala pea ja kaelapiirkonna alamskaala (PSS-HN) tulemus oli märgatavalt TPF kasuks, võrreldes PF-ga.

WHO sooritusseisundi esimese halvenemiseni kulunud aja mediaan oli oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF-ga. Valu intensiivsuse skoor paranes ravi ajal mõlemas grupis, viidates adekvaatsele valu ravile.

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induksioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX324). Sellesse uuringusse randomiseeriti 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente, kellel kirurgilise ravi võimalikkus on väike ja patsiente kelle puhul eesmärgiks organsäästlikkus. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning organsäästlikkuse õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioterapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> päevas 30-minutilise kuni 3 tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) KRT-d. Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induksioon keemiaravi viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravihaara patsiendid 7 nädalat KRT-d.

Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal 1-tunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades üks kord päevas fraktsioneerimist (2 Gy päevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguannusega 70...72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist reseksiooni võis teha igal ajal pärast KRT-d. Kõik dotsetakseeli sisaldava haara patsiendid said profülaktiliselt antibiootikumide. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logrank test,  $p = 0,0058$ ) dotsetakseeli sisaldavas ravihaaras, võrreldes PF haaraga OS mediaan vastavalt 70,6 versus 30,1 kuud), suremuse riski langusega 30% võrreldes PF (riskide suhe (HR) = 0,70, usaldusmäär (CI) = 0,54-0,90) üldise keskmise 41,9 kuulise jälgimisperioodiga. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas 29% võrra progressiooni või surma riski vähenemist ja keskmise PFS-i paranemist 22 kuu võrra (35,5 kuud TPF ja 13,1 kuud PF korral). See oli samuti statistiliselt oluline, HR 0,71; 95% CI 0,56-0,90; logrank test  $p = 0,004$ . Efektivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus lokaalselt levinud SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

| <b>Tulemusnäitaja</b>  | <b>Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br/>n = 255</b> | <b>Cis + 5-FU<br/>n = 246</b> |
|--|--|-------------------------------|
| Keskmine elulemus (kuud)   | 70,6   | 30,1                          |
| (95% CI)   | (49,0...NA)                                  | (20,9...51,5)                 |
| Riskide suhe:  | 0,70   |                               |
| (95% CI)   | (0,54...0,90)                                |                               |
| *p-väärtus   | 0,0058                                       |                               |
| Keskmine PFS (kuud)  | 35,5   | 13,1                          |
| (95% CI)   | (19,3...NA)                                  | (10,6...20,2)                 |
| Riskide suhe:  | 0,71   |                               |
| (95% CI)   | (0,56...0,90)                                |                               |
| **p-väärtus  | 0,004  |                               |
| Parim üldine ravivastus<br>(CR +PR) keemiaravile (%)   | 71,8   | 64,2                          |
| (95% CI)   | (65,8...77,2)                                | (57,9...70,2)                 |
| ***p-väärtus   | 0,070  |                               |
| Parim üldine ravivastus<br>(CR + PR) uuringuravile<br>[keemiaravi +/-<br>kemoradioterapia] (%) | 76,5   | 71,5                          |
| (95% CI)   | (70,8...81,5)                                | (65,5...77,1)                 |
| ***p-väärtus   | 0,209  |                               |

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + fluorouratsiili paremust

\* kohandamata logaritmiline astaktest

\*\* kohandamata logaritmiline astaktest, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

\*\*\*Chi-ruut test, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

NA – ei ole kohaldatav

## Lapsed ja noorukid

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada TAXOTERE'ga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärmevähi, maovähi ning pea- ja kaelapiirkonna vähi näidustusel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüngeaalne kartsinoom (informatsiooni laste kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel 20...115 mg/m<sup>2</sup> ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas 3-osalise farmakokineetilise mudeliga  $\alpha$ ,  $\beta$ , ja  $\gamma$  faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

### Jaotumine

100 mg/m<sup>2</sup> annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma kõrgtase 3,7  $\mu\text{g/ml}$ , vastav AUC oli 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$ . Kogu keha kliirensi keskmine väärtus ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala keskmine väärtus olid vastavalt 21 l/t/m<sup>2</sup> ja 113 l. Kogu keha kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli umbes 50%. Dotsetakseel on plasmavalkudega seotud enam kui 95% ulatuses.

### Eritumine

3 vähipatsiendil on läbi viidud uuring <sup>14</sup>C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt. Uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest aineksest. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja 3 vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit muutumatul kujul.

### Eirirühmad

#### *Vanus ja sugu*

Rahvastiku farmakokineetiline analüüs dotsetakseeliga on läbi viidud 577 patsiendil. Mudeli alusel hinnatud farmakokineetilised parameetrid olid väga lähedased neile, mis leiti I faasi uuringutes. Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi ei mõjutanud patsiendi vanus ega sugu.

#### *Maksakahjustus*

Väikesel arvul patsientidel (n = 23), kelle kliiniliste keemiliste analüüside tulemused viitasid kergele kuni mõõdukale maksafunktsiooni kahjustusele (ALAT, ASAT aktiivsus  $\geq 1,5$  korda kõrgem kui ULN ja alkaalse fosfataasi aktiivsus  $\geq 2,5$  korda kõrgem kui ULN), vähenes kogukliirens keskmiselt 27% (vt lõik 4.2).

#### *Vedelikupeetus*

Dotsetakseeli kliirens ei muutunud patsientidel, kellel esines kerge kuni mõõdukas vedeliku peetus, raske vedeliku peetusega patsientide kohta andmed puuduvad.

### Kombinatsioonravi

#### *Doksorubitsiin*

Kombinatsioonravi korral ei mõjutanud dotsetakseel doksorubitsiini kliirensit ega doksorubitsinooli (doksorubitsiini metaboliit) plasmataset. Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi farmakokineetikat nende koosmanustamine ei mõjutanud.

#### *Kapetsitabiin*

I faasi uuringus hinnati kapetsitabiini mõju dotsetakseeli farmakokineetikale ja vice versa leiti, et kapetsitabiin ei avaldanud mõju dotsetakseeli farmakokineetikale ( $C_{\text{max}}$  ja AUC), samuti ei mõjutanud dotsetakseel kapetsitabiini metaboliidi 5'-DFUR farmakokineetikale.

#### *Tsisplatiin*

Dotsetakseeli kliirens tsisplatiiniga kombinatsioonravis oli sarnane monoterapia omale. Tsisplatiini farmakokineetiline profiil, kui ravimit manustada vahetult pärast dotsetakseeli infusiooni, on sarnane tema monoterapia korral esinevale.



### *Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil*

12 soliidtuumoriga patsiendi kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei mõjutanud ühegi individuaalse ravimi farmakokineetikat.

### *Prednisoon ja deksametasoon*

Prednisooni toimet dotsetakseeli farmakokineetikale uuriti 42 patsiendil, manustades premedikatsioonina deksametasooni standardannuseid.

### *Prednisoon*

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

On näidatud, et dotsetakseel on mutageense toimega *in vitro* mikronukleuse ja kromosoomide aberratsiooni testis CHO–K1 rakkudes ja *in vivo* mikronukleuse testis hiirel. Siiski ei kutsunud ravim mutageensust esile Ames'i testis ega CHO/HGPRT geenimutatsiooni analüüsis. Need tulemused on kooskõlas dotsetakseeli farmakoloogilise toimega.

Kahjulik toime testistele, mida täheldati näriliste toksilisuse uuringutes, viitab sellele, et dotsetakseel võib kahjustada fertiilsust meestel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüsorbaat 80  
Veevaba etanool  
Sidrunhape.

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

3 aastat.

#### Pärast viaali avamist

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

#### Infusioonikotti lisatuna

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning ravimpreparaat tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (kaasa arvatud i.v. infusiooniks kuluv üks tund).

Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

7 ml läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal punase alumiiniumist sulguriga ja punakasvioletse plastikust rebitava kattega sisaldab 4 ml kontsentrati.

Üks viaal karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

TAXOTERE on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega peab olema ettevaatlik selle käsitlemisel ja TAXOTERE lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui TAXOTERE infusioonilahuse kontsentrati, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui TAXOTERE infusioonilahuse kontsentrati, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

#### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

##### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimeid, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentrati ja lahusti), koos antud ravimiga (TAXOTERE 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentrati, mis sisaldub ainult 1 viaalis).**

**TAXOTERE 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentrati ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb koheselt kasutada.

Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb lasta vajalikul kogusel TAXOTERE karpidel seista toatemperatuuril kuni 25°C 5 minutit. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna

rohkem kui ühte TAXOTERE infusioonilahuse kontsentratsiooni viaali. Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus TAXOTERE infusioonilahuse kontsentratsiooni kalibreeritud süstlasse.

**TAXOTERE 80 mg/4 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

Vajalik kogus TAXOTERE infusioonilahuse kontsentratsiooni tuleb süstida ühe süstena (ühekorruga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust.

Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

Segada infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

Infusioonikotis olev lahus tuleb kasutada 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas patsiendile infusiooniks kuluv üks tund.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb TAXOTERE infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Prantsusmaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/95/002/004

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. november 1995

Müügiloa uuendamise kuupäev: 27. november 2005

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAXOTERE 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli (trihüdraadina).

Üks vial 8 ml kontsentraadiga sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kontsentraadi vial sisaldab 4 ml veevaba etanooli (3,16 g).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on kahvatukollane või pruunikas-kollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Rinnanäärmevähk

TAXOTERE kombinatsioonis doksorubiitsiini 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).

TAXOTERE kombinatsioonis doksorubiitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud tsütotoksilist ravi selle haiguse raviks.

TAXOTERE on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi monoteeraapiaks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Eelnev keemiaravi peab olema sisaldanud kas antratsükliini või alküülivat ainet.

TAXOTERE kombinatsioonis trastuzumabiga on näidustatud metastaseerunud HER2-üleekspressiooniga rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

TAXOTERE 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

TAXOTERE on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks eelneva keemiaravi ebaõnnestumisel.

TAXOTERE kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi selle haiguse raviks.

#### Eesnäärmevähk

TAXOTERE kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide raviks.

#### Mao adenokartsinoom

TAXOTERE kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud mao metastaatilise adenokartsinoomi, k.a. gastroösofageaallidese adenokartsinoomi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

TAXOTERE kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi induktsioonraviks.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Dotsetakseeli tohib kasutada tsütotoksilisele keemiaravile spetsialiseerunud osakondades ning üksnes kasvaja vastasele keemiaravile kvalifitseerunud arsti juhendamisel (vt lõik 6.6).

#### Soovitav annus

Rinnanäärme-, mitteväikerakk-kopsuvähi, mao- ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4). Profülaktiliselt võib manustada G-CSF-i vähendamaks hematoloogilise toksilisuse ohtu. Eesnäärmevähiga korral, kui samaaegselt kasutatakse prednisooni või prednisolooni, soovitatakse premedikatsiooni deksametasooniga 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.4).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnilise infusioonina iga kolme nädala järel.

#### Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantses ravis on dotsetakseeli soovitatav annus  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1 tund pärast doksorubitsiini manustamist annuses  $50 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidi  $500 \text{ mg/m}^2$  6 ravitsükli jooksul 3-nädalaste vahedega (vt Annuste kohandamine ravi käigus).

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks on dotsetakseeli soovitatav annus monoteraapia puhul  $100 \text{ mg/m}^2$ . Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses  $75 \text{ mg/m}^2$  kombineerituna doksorubitsiini (50  $\text{mg/m}^2$ ).

Kombinatsioonravis trastuzumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus  $100 \text{ mg/m}^2$  iga kolme nädala järel. Trastuzumabi manustatakse iga nädal. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus manustati dotsetakseeli esimene infusioon järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimese annuse manustamist. Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastuzumabi infusiooni lõppu, kui patsient talus eelnevalt manustatud trastuzumabi annust hästi. Trastuzumabi annustamise ja manustamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastuzumabi ravimiomaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on soovitatav dotsetakseeli annus  $75 \text{ mg/m}^2$  iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini manustatakse  $1250 \text{ mg/m}^2$  kaks korda päevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala

jooksul, millele järgneb 1 nädalane ravipaus. Kapetsitabiini annuse kalkuleerimist vastavalt kehapiinna suurusele vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Varem keemiaravi mittesaanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseeli annuses  $75 \text{ mg/m}^2$ , millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon  $75 \text{ mg/m}^2$  kestvusega 30...60 minutit. Eelneva plaatinat sisaldanud keemiaravi ebaõnnestumisel on soovitatav annus  $75 \text{ mg/m}^2$  monoterapiana.

#### Eesnäärmevähk

Soovitatav dotsetakseeli annus on  $75 \text{ mg/m}^2$ . 5 mg prednisooni või prednisolooni manustatakse suukaudselt kaks korda päevas pidevalt (vt lõik 5.1).

#### Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1–tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1...3 tunnise infusioonina (mõlemad 1. päeval), millele järgneb 5–fluorouratsiil  $750 \text{ mg/m}^2$  päevas, manustatuna 5 päeva 24 tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korratakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G–CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt Annuse korrigeerimine ravi käigus).

#### Pea ja kaelapiirkonna vähk

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antiemeetikumidega ja sobivat hüdratsiooni (enne ja pärast tsisplatiini manustamist). Hematoloogilise toksilisuse riski vähendamiseks võib kasutada profülaktiliselt G–CSF-i. Kõik dotsetakseeli sisaldava ravihaara patsiendid TAX 323 ja TAX 324 uuringutes said profülaktiliselt antibiootikume.

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)  
Pea ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus  $75 \text{ mg/m}^2$  1–tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin  $75 \text{ mg/m}^2$  1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5–fluorouratsiil püsiinfusioonina  $750 \text{ mg/m}^2$  päevas viis päeva. Raviskeemi korratakse 3 nädalaste vahedega 4 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kiiritusravi.
- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)  
Pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud (tehniliselt mitteresetseeritav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) lamerakk-kartsinoomiga (SCCHN) patsientide induktsioonraviks on soovitatav dotsetakseeli annus  $75 \text{ mg/m}^2$  1–tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin  $100 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 30-minutilise kuni 3 tunnise infusioonina ja seejärel 5–fluorouratsiil püsiinfusioonina  $1000 \text{ mg/m}^2$  päevas 1. päevast 4. päevani. Seda raviskeemi korratakse 3–nädalaste vahedega 3 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

Tsisplatiini ja 5–fluorouratsiili annuse kohandamist vt vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Annuse korrigeerimine ravi käigus

##### Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide arv on  $\geq 1500 \text{ rakku/mm}^3$ . Patsientidel, kellel dotsetakseelravi käigus on esinenud kas febrilne neutropeenia neutrofiilide arvuga  $< 500 \text{ mm}^3$  rohkem kui nädala jooksul, rasked või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleks dotsetakseeli annust vähendada  $100 \text{ mg/m}^2$ -lt annusele  $75 \text{ mg/m}^2$ , ja/või  $75 \text{ mg/m}^2$ -lt annusele  $60 \text{ mg/m}^2$ . Kui patsiendil eelpool mainitud reaktsioonid jätkuvad annusga  $60 \text{ mg/m}^2$ , tuleb ravi katkestada.

### Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kellel tekib febriline neutropeenia ja/või neutropeeniline infektsioon, peab kõikides järgnevates tsüklites vähendama dotsetakseeli annust tasemele 60 mg/m<sup>2</sup> (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme stomatiit, peab annust vähendama tasemele 60 mg/m<sup>2</sup>.

### Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said esialgu 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide madalseis eelmises tsüklis oli < 25000 rakku/mm<sup>3</sup> või patsientidel, kellel esines febrilist neutropeeniat või tõsiseid mittehematoloogilisi kõrvaltoimeid, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklites langetada 65 mg/m<sup>2</sup>-ni. Tsisplatiini annuse muutmise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

### Kombinatsioon kapetsitabiiniga

- Kapetsitabiini annuse muutmise kohta informatsiooni saamiseks vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui patsiendil tekib esimest korda 2. raskusastme kõrvaltoime, mis ei ole möödunud veel ka järgmise dotsetakseeli/kapetsitabiini manustamise ajaks, tuleb ravi edasi lükata, kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ning jätkata 100% algannustega.
- Kui patsiendil tekib teist korda 2. raskusastme kõrvaltoime, või tekib esimest korda 3. raskusastme kõrvaltoime ükskõik mis ajal ravitsükli jooksul, tuleb ravi edasi lükata kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ning jätkata dotsetakseeliga annuses 55 mg/m<sup>2</sup>.
- Kui kõrvaltoime tekib uuesti mõnes järgmises tsüklis, või tekib 4. raskusastme kõrvaltoime, tuleb ravi dotsetakseeliga lõpetada.

Trastuzumabi annuse kohandamise kohta informatsiooni saamiseks lugege trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

### Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui vaatamata G-CSF manustamisele tekib febriline neutropeenia, prolungeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon, peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m<sup>2</sup>-lt 60 mg/m<sup>2</sup>-le. Kui seejärel tekivad komplitseerunud neutropeenia episoodid, peab annust vähendama 60 mg/m<sup>2</sup>-lt 45 mg/m<sup>2</sup>-le. 4. raskusastme trombotsütopeenia korral peab dotsetakseeli annust vähendama 75 mg/m<sup>2</sup>-lt 60 mg/m<sup>2</sup>-le. Järgnevates tsüklites ei tohi dotsetakseeli manustada, kuni neutrofiilide arv on taastunud tasemele > 1500 rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüütide arv > 100000 rakku/mm<sup>3</sup>. Nimetatud toksilisushäirete püsimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamise soovitusel patsientidele, kelle ravimisel dotsetakseeliga kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (5-FU) ilmneb gastrointestinaalne toksilisus:

| <b>Toksilisus</b>                 | <b>Annuse kohandamine</b>   |
|-----------------------------------|---|
| 3. raskusastme diarröa            | Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra.<br>Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.   |
| 4. raskusastme diarröa            | Esimene episood: vähendage dotsetakseeli ja 5-FU annust 20% võrra.<br>Teine episood: lõpetage ravi.   |
| 3. raskusastme stomatiit/mukosiit | Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra.<br>Teine episood: lõpetage ainult 5-FU kõigis järgnevates tsüklites.<br>Kolmas episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra. |
| 4. raskusastme stomatiit/mukosiit | Esimene episood: lõpetage ainult 5-FU kõigis järgnevates tsüklites.<br>Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.   |

Tsisplatiini ja 5-fluorouratsiili annuse kohandamiseks lugege vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Olulise tähtsusega SCCHN uuringutes soovitati patsientidele, kellel tekkis tüsistunud neutropeenia (k.a. kauakestev neutropeenia, febrilne neutropeenia või infektsioon), kasutada G-CSF-i profülaktiliseks kaitseks (nt 6. ... 15. päeval) kõigis järgnevates tsüklites.

### Spetsiaalsed patsientide rühmad

#### Maksakahjustusega patsiendid

Farmakokineetiliste andmetele tuginedes soovitatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m<sup>2</sup> saavatele patsientidele, kellel on suurenenud nii transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) enam kui 1,5 korda üle normaalse vahemiku ülemise piiri (ULN) kui ka alkaalne fosfataas enam kui 2,5-kordne ULN, dotsetakseeli annust 75 mg/m<sup>2</sup> (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele seerumi bilirubiinisaldusega > ULN ja/või ALAT ja ASAT > 3,5 korra suurem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus > 6 korra kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud.

Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN, ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

#### Lapsed ja noorukid

TAXOTERE efektiivsust ja ohutust nasofarüingealse kartsinoomi ravis lastel vanuses 1 kuu kuni 18 eluaastat ei ole veel kindlaks tehtud.

TAXOTERE kasutamine lastel rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärme vähi, maovähi ning pea- ja kaelapiirkonna vähi näidustusel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüingealne kartsinoom, ei ole asjakohane.

#### Eakad

Rahvastiku (epidemioloogilisele) farmakokineetilisele analüüsile tuginedes ei ole erijuhiseid kasutamiseks eakatel.

60-aastastel ja vanematel patsientidel soovitatakse kapetsitabiini algannust vähendada 75%-le (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kelle neutrofiilide arv on < 1500 rakku/mm<sup>3</sup>.

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kehtivad ka teiste ravimite vastunäidustused, kui neid kasutatakse kombinatsioonravis dotsetakseeliga.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Rinnanäärme- ja mitteväikerakk-kopsuvähi korral vedeliku retentsiooni esinemist ja raskust ning ülitundlikkusreaktsioonide raskust võib vähendada premedikatsioon suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni päevas (8 mg 2 korda ööpäevas) kolme päeva jooksul, alustades üks päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud. Eesnäärmevähi korral kasutada premedikatsiooni deksametasooniga 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.2).



## Hematoloogia

Dotsetakseeli kõige sagedasem kõrvaltoime on neutropeenia. Neutrofiilide madalseisu mediaan oli 7. päeval, ent eelnevalt agressiivset ravi saanud patsientidel võib see intervall lühem olla. Kõigil dotsetakseeliga ravitavatel patsientidel tuleks sageli teha täisvere kontrollanalüüsi. Dotsetakseelravi võib patsientidel jätkata neutrofiilide taseme jõudmisel  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup> (vt lõik 4.2).

Juhul, kui dotsetakseeli ravikuuri ajal tekib raske neutropeenia ( $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup> 7 päeva või kauem), soovitatakse järgnevate ravikuuride jaoks annust vähendada või võtta tarvitusele sobivad sümptomaatilised abinõud (vt lõik 4.2).

G-CSF profülaktilisel manustamisel patsientidele, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (TCF), tekkisid febrilne neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon harvem. TCF ravi saavatele patsientidele peab manustama profülaktiliselt G-CSF-i, et vähendada komplitseerunud neutropeenia (febrilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TCF ravi saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), oli febrilse neutropeenia ja/või neutropeenilise infektsiooni tekkesagedus madalam, kui patsiendid said esmast profülaktikat G-CSF-iga. Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi TAC-skeemi alusel, peab kaaluma esmast profülaktikat G-CSF-iga, et vähendada tüsistunud neutropeenia (febrilne neutropeenia, pikaleveninud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TAC-ravi saavaid patsiente peab hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

## Ülitundlikkusreaktsioonid

Patsiente tuleb ülitundlikkusreaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida, eriti esimese ja teise infusiooni ajal. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, seetõttu peaksid vahendid hüpotensiooni ja bronhospasmi raviks olema kättesaadavad. Ülitundlikkusreaktsioonide esinemisel ei nõua kergemad sümptomid nagu punetus või lokaalsed nahareaktsioonid ravi katkestamist. Rasked reaktsioonid nagu raske hüpotensioon, bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem vajavad aga viivitamatut dotsetakseelravi katkestamist ja vastavat ravi. Patsientidele, kellel on tekkinud rasked ülitundlikkusreaktsioonid, ei tohiks dotsetakseeli uuesti manustada.

## Nahareaktsioonid

On täheldatud lokaalset nahaerüteemi jäsemetel (peopesad ja jalatallad) ja turset järgneva deskvamatsiooniga. On esinenud tõsiseid sümptomeid nagu lööve koos järgneva deskvamatsiooniga, mis põhjustas dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamise (vt lõik 4.2).

## Vedelikupeetus

Patsiente, kellel esineb raskekujuline vedelikupeetus (pleura efusioon, perikardi efusioon ja astsiit), tuleb hoolikalt jälgida.

## Respiatoorsed häired

Teatatud on ägedast respiatoorsest distress-sündroomist, interstitsiaalsest pneumooniast/pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, kopsufibroosist ja hingamispuudulikkusest, mis võivad lõppeda surmaga. Samaaegset kiiritusravi saavatel patsientidel on teatatud kiirituspneumoniidi juhtudest.

Uute kopsusümptomite tekkimisel või nende süvenemisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida, kohe uurida ja asjakohaselt ravida. Kuni diagnoosi selgumiseni on soovitatav ravi dotsetakseeliga katkestada. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib aidata seisundit parandada. Dotsetakseeliga ravi jätkamise kasu tuleb hoolikalt hinnata.

### Maksakahjustusega patsiendid

Dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m<sup>2</sup> saavatel patsientidel, kelle seerumi transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) on 1,5 korda kõrgem kui ULN ja kelle seerumi alkaalse fosfataasi aktiivsus on 2,5 korda kõrgem kui ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks nagu toksiline šokk, sh sepsis, mao-seedetrakti verejooks, mis võib viia surmani, febriilne neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit, asteenia. Seetõttu soovitatakse maksafunktsiooni kõrgeenenud näitajatega patsientidele dotsetakseeli annust 75 mg/m<sup>2</sup> ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata ravi alguses ning iga tsükli eel (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kelle seerumi bilirubiinisaldus on > ULN ja/või ALAT ja ASAT aktiivsus on > 3,5 korda kõrgem kui ULN ning alkaalse fosfataasi aktiivsus on > 6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohi neil patsientidel kasutada, väljaarvatud juhul, kui see on rangelt näidustatud. Olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN, koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN; nimetatud patsientide kohta ei saa anda soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, väljaarvatud range näidustuse olemasolul. Dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel puuduvad andmed.

### Neerukahjustusega patsiendid

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raskekujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

### Närvisüsteem

Raskekujulise perifeerse neurotoksilisuse tekkimisel tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2).

### Kardiaalne toksilisus

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on täheldatud südamepuudulikkuse teket, eriti kui patsient on eelnevalt saanud antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) sisaldavat keemiaravi. Tekkiv südamepuudulikkus võib olla mõõdukas kuni raskekujuline, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Enne kombinatsioonravi alustamist dotsetakseeli ja trastuzumabiga peab patsiendi südame seisundit uurima. Ravi käigus (nt iga 3 kuu järel) peab patsientide südamealituks kontrollima, avastamaks patsiente, keda ohustab võimalik südamealituks häire. Täpsemat informatsiooni saab trastuzumabi ravimiomaduste kokkuvõttest.

### Silma kahjustused

Dotsetakseeligaravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist. Nägemishäirega patsientidel tuleb kohe teostada põhjalik oftalmoloogiline uuring. Tsüstilise maakula ödeemi diagnoosimisel tuleb ravi dotsetakseeliga katkestada ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.8).

### Muud

Nii mehed kui naised peavad ravi ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ning mehed peavad jätkama rasestumisvastaste vahendite kasutamist vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

Vältida samaaegset kasutamist CYP3A4 tugevatoimeliste inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nefinaviir, 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).

### Leukeemia

Dotsetakseeli, doksorubiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonravi (TAC) saanud patsientidel on hilinenud müelodüsplaasia või müeloidse leukeemia ohu tõttu vajalik hematoloogilise seisundi järelkontroll.

### Patsiendid lümfisõlmede haaratusega 4+

Lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral ei olnud haigusevaba elulemuse (DFS) ja üldise elulemuse (OS) puhul täheldatud kasu statistiliselt oluline, mistõttu jäi TAC kasu/riski positiivne suhe lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral lõppanalüüsis täielikult tõestamata (vt lõik 5.1).

### Eakad

Andmed dotsetakseeli kasutamisest kombinatsioonis doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga > 70-aastaste patsientide raviks on piiratud.

Eesnäärmevähi uuringus manustati dotsetakseeli iga kolme nädala järel 333 patsiendile, kellest 209 patsiendi vanus oli 65 aastat või enam ja 68 patsiendi vanus oli üle 75 aasta. Dotsetakseeli manustamisel iga kolme nädala järel ilmnemise küünte muutused üle 65 aasta vanustel patsientidel  $\geq 10\%$  kõrgema sagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, diarröa, anoreksia ja perifeerne turse ilmnemise  $\geq 10\%$  kõrgema sagedusega üle 75 aasta vanustel patsientidel, võrreldes alla 65 aasta vanuste patsientidega.

300 patsiendist (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti II faasi osas), kes osalesid maovähi kombinatsioonravi uuringus dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga, olid 74 patsienti 65 aastased või vanemad ja 4 patsienti 75 aastased või vanemad. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli eakatel suurem kui noorematel. 65 aastastel või vanematel patsientidel oli järgnevate kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus  $\geq 10\%$  suurem kui noorematel patsientidel: letargia, stomatiit, neutropeeniline infektsioon. Eakaid, kes saavad TCF ravi, peab hoolikalt jälgima.

### Abiained

Ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 3,16 g (4 ml) viaalis, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile viaali kohta.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

*In vitro* uuringud on näidanud, et dotsetakseeli metabolismi võib mõjutada selliste ainete samaaegne manustamine, mis indutseerivad, inhibeerivad või mida metaboliseerib (ja seetõttu võib ensüümi konkureerivalt inhibeerida) tsütokroom P450–3A, nagu näiteks tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb olla tähelepanelik, kui patsiente ravitakse nende ravimitega samaaegselt, kuna on märkimisväärne oht koostoimete tekkeks.

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suureneada tingituna biotransformatsiooni aeglustumisest. Kui CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, neflinalaviir, ritonaviir, sakvinalaviir, telitromütsiin ja vorikonasool) samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb tagada hoolikas kliiniline jälgimine ja ravi ajal CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitoriga võib olla vajalik dotsetakseeli annuse kohandamine (vt lõik 4.4). Farmakokineetika uuringus, kus 7 patsiendile manustati dotsetakseeli koos CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooliga, vähenes märkimisväärselt, so 49% võrra, puhastumine dotsetakseelist.

Prednisooni toimet dotsetakseeli farmakokineetikale uuriti metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel. Dotsetakseel metaboliseeritakse CYP3A4 poolt ja prednisoon indutseerib teadaolevalt CYP3A4. Prednisoonil puudus dotsetakseeli farmakokineetikale statistiliselt oluline toime.

Dotsetakseel seondub suurel määral valkudega (> 95%). Kuigi võimalikku *in vivo* dotsetakseeli koostoimet samaaegselt manustatud ravimitega ei ole ametlikult uuritud, ei mõjutanud *in vitro* koostoime tugevalt valguga seonduvate ühenditega nagu erütromütsiin, difenhüdramiin, propranolool, propafenoon, fenütoiin, salitsülaad, sulfametoksasool ja naatriumvalproaat dotsetakseeli seondumist valguga. Samuti ei mõjutanud deksametasoon dotsetakseeli seondumist valguga. Dotsetakseel ei mõjutanud digitoksiini seondumist.

Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi farmakokineetikat nende koosmanustamine ei mõjutanud. Piiratud andmed ühest uuringust viitasid dotsetakseeli ja karboplatiini koostoimele. Kombinatsioonis dotsetakseeliga oli karboplatiini puhastumine ligikaudu 50% kõrgem kui eelnevalt täheldatud karboplatiini monoterapia korral.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Dotsetakseeli kasutamisest rasedatel naistel andmed puuduvad. On näidatud, et dotsetakseel on küülikutel ja rottidel nii embrüotoksiline kui ka fetotoksiline ja vähendab rottide fertiilsust. Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib dotsetakseel rasedatele naistele manustamisel põhjustada lootekahjustusi. Seetõttu ei tohi dotsetakseeli raseduse ajal kasutada, väljaarvatud selge näidustuse olemasolul.

Fertiilses eas naistele, keda ravitakse dotsetakseeliga, tuleb soovitada raseduse vältimist ja oma raviarsti viivitamatut informeerimist rasestumisest.

### Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas ta eritub inimestel rinnapiima. Sellest tulenevalt, kuna esineb kõrvaltoimete tekke oht imikutel, tuleb rinnaga toitmine dotsetakseelravi ajaks katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset kontratseptsiooni meetodit.

## Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes oli dotsetakseelil genotoksiline toime ja see võib kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu soovitatakse dotsetakseeliga ravitavatel meestel mitte eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi ning küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte kõikidel näidustustel

Kõrvaltoimeid, mida peetakse võimalikult või tõenäoliselt seotuks dotsetakseeli manustamisega, on saadud:

- 1312 ja 121 patsiendi monoteeraapial dotsetakseeliga annuses vastavalt 100 mg/m<sup>2</sup> ja 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga.
- 40 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja tsisplatiiniga.
- 92 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja trastuzumabiga.
- 255 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga.
- 332 patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähud).
- 1276 patsiendi (744 patsienti uuringus TAX 316 ja 316 patsienti uuringus GEICAM 9805) kombinatsioonravil dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on andmed kliiniliselt oluliste raviga seotud kõrvalnähtude kohta).
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendi (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti uuringu II faasi osas) kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed).
- 174 ja 251 pea ja kaela piirkonna vähiga patsiendi kombinatsioonravil dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (esitatud on kliinilist tähtsust omavad raviga seotud kõrvaltoimed).

Kõrvaltoimete kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = 3. aste (G3), 3...4. raskusaste = 3/4. aste (G3/4), 4. raskusaste = 4. aste (G4)) COSTART ja MedRA termineid. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aegajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoteeraapia sagedasemateks kõrvaltoimeteks on: neutropeenia (mis on pöörduv ja mittekumulatiivne, mediaan madalaima väärtuseni oli 7 päeva ja tõsise neutropeenia ( $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup>) kestuse mediaan 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamine, stomatiit, diarröa ja asteenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib halveneda dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

Kombinatsioonravi kohta trastuzumabiga on esitatud kõrvalnähud (kõik raskusastmed), mis ilmnisid  $\geq 10\%$  patsientidest. Kombinatsioonravi trastuzumabiga põhjustas dotsetakseeli monoteeraapiaga võrreldes enam tõsiste kõrvalnähtude teket (esinemissagedus vastavalt 40% vs 31% ja 4. raskusastme kõrvalnähtude teket (vastavalt 34% vs 23%).

Kombinatsioonravi kohta kapetsitabiiniga on esitatud sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed ( $\geq 5\%$ ), mis ilmnisid III faasi uuringus rinnanäärmevähi patsientidel, kel antratsükliinravi efekt puudus (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

### Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, olles tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Sagedasemateks sümptomiteks olid õhetus, lööve koos sügelusega või ilma, pitsitustunne rindkeres, seljavalu, düspnoe, palavik või külmavärinad. Tõsiseid reaktsioone iseloomustas hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4).

### Närvisüsteemi häired

Raske perifeerse neurotoksilisuse ilmnedes peab annust vähendama (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kergeid kuni mõõdukaid neurosensorseid häireid iseloomustavad paresteesia, düsesteesia või valu, sh põletustunne. Neuromotoorsetest sümptomitest esineb peamiselt nõrkust.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

On täheldatud pöörduvaid nahareaktsioone, mis olid kerged kuni mõõdukad. Nahareaktsioone iseloomustas lööve, mis ilmnis peamiselt käe- ja jalalabadel (k.a raskekujuline palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom), samuti käsivartel, näol ja rindkerel. Sageli kaasnes lööbega sügelus. Lööve esines enamasti ühe nädala jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni. Harvem tekkisid rasked sümptomid nagu lööve sellele järgneva deskvamatsiooniga, mis harva põhjustasid dotsetakseelravi katkestamise või lõpetamise (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raskeid küünte kahjustusi iseloomustas hüpo- või hüperpigmentatsioon ning mõnikord valu ja onühhoolüüs.

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid olid enamasti kerged ning väljendusid hüperpigmentatsiooni, põletiku, nahapunetuse või -kuivuse, flebiidi või ekstravasatsiooni ja veenitursena. Esinesid vedelikupeetuse juhud, sh perifeerne turse ja harvem pleura efusioon, perikardi efusioon, astsiit ja kehakaalu suurenemine. Perifeerne turse algab enamasti alajäsemelt ja võib generaliseeruda kehakaalu tõusuga 3 kg võrra või rohkem. Vedelikupeetuse esinemissagedus ja raskusaste on kumuleeruvad (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoteraapia korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b> | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>                                 | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Infektsioonid (3./4. aste: 5,7%, k.a. sepsis ja pneumoonia, fataalne 1,7%)              | Infektsioonid koos 4. astme neutropeeniaga (3./4. aste: 4,6%) |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired      | Neutropeenia (4. aste: 76,4%);<br>Aneemia (3./4. aste: 8,9%);<br>Febriilne neutropeenia | Trombotsütopeenia (4. aste: 0,2%)                             |  |
| Immuunsüsteemi häired             | Ülitundlikkus (3./4. aste: 5,3%)  |   |  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired    | Anoreksia   |   |  |

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>                | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|--|---|--|--|
| Närvisüsteemi häired                             | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 4,1%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 4%);<br>Düsgeusia (tõsine: 0,07%) |  |  |
| Südame häired                                    |   | Arütmia (3./4. aste: 0,7%)   | Südamepuudulikkus                      |
| Vaskulaarsed häired                              |   | Hüpotensioon<br>Hüpertensioon<br>Hemorraagia   |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Düspnoe (tõsine: 2,7%)  |  |  |
| Seedetrakti häired                               | Stomatiit (3./4. aste: 5,3%);<br>Diarröa (3./4. aste: 4%);<br>Iiveldus (3./4. aste: 4%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 3%)            | Kõhukinnisus (tõsine: 0,2%);<br>Kõhuvalu (tõsine: 1%);<br>Gastrointestinaalne hemorraagia (tõsine: 0,3%)   | Ösofagiit (tõsine: 0,4%)               |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia;<br>Nahareaktsioon (3./4. aste: 5,9%);<br>Küünte kahjustus (tõsine: 2,6%)  |  |  |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused                  | Müalgia (tõsine: 1,4%)  | Artralgia  |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Vedelikupeetus (tõsine: 6,5%);<br>Asteenia (tõsine: 11,2%)<br>Valu  | Süstekoha reaktsioon;<br>Mittetekardiaalne valu rindkeres (tõsine: 0,4%)   |  |
| Uuringud   |   | 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 5%);<br>3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (< 4%);<br>3./4. astme ASAT tõus (< 3%);<br>3./4. astme ALAT tõus (< 2%) |  |

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus TAXOTERE 100 mg/ m<sup>2</sup> monoterapia korral

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

Harv: veritsusepisoodid seoses 3./4. astme trombotsütopeeniaga.

### Närvisüsteemi häired

Kõrvaltoimete pöörduvuse andmed on olemas 35,3% patsientide kohta, kellel tekkis neurotoksilisus pärast monoteeraapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/m<sup>2</sup>. Nähud taandusid spontaanselt 3 kuu jooksul.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: üks pöördumatu alopeetsia juht uuringu lõppedes. 73% nahareaktsioonidest olid pöörduvad 21 päeva jooksul.

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Kumulatiivse annuse mediaan ravi lõpetamisel oli üle 1000 mg/m<sup>2</sup> ja aja mediaan vedelikupeetuse pöördumiseni 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel (kumulatiivse annuse mediaan 819,9 mg/m<sup>2</sup>) hilines mõõduka ja tõsise vedelikupeetuse algus, võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sellest teatati mõnedel patsientidel ravi alguses.

### Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoteeraapia korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup>

| MedDRA organsüsteemi klass                    | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed                             |
|---|--|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid              | Infektsioonid (3./4. aste: 5%)   |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Neutropeenia (3./4. aste: 54,2%);<br>Aneemia (3./4. aste: 10,8%);<br>Trombotsütopeenia (4. aste: 1,7%)                         | Febriilne neutropeenia                             |
| Immuunsüsteemi häired                         |  | Ülitundlikkus (mitte tõsine)                       |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                | Anoreksia  |  |
| Närvisüsteemi häired                          | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,8%)  | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 2,5%) |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (mitte tõsine)                             |
| Vaskulaarsed häired                           |  | Hüpotensioon                                       |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 3,3%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 1,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 0,8%);<br>Diarröa (3./4. aste: 1,7%) | Kõhukinnisus                                       |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia;<br>Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,8%)   | Küünte kahjustus (tõsine: 0,8%)                    |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused               |  | Müalgia  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia (tõsine: 12,4%);<br>Vedelikupeetus (tõsine: 0,8%);<br>Valu  |  |
| Uuringud                                      |  | 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 2%)   |



Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubiiniga

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed</b>                        |
|---|---|--|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid              | Infektsioon (3./4. aste: 7,8%)  |  |   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Neutropeenia (3./4. aste: 91,7%);<br>Aneemia (3./4. aste: 9,4%);<br>Febriilne neutropeenia<br>Trombotsütopeenia (4. aste: 0,8%)             |  |   |
| Immuunsüsteemi häired                         |   | Ülitundlikkus (3./4. aste: 1,2%)   |   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                |   | Anoreksia  |   |
| Närvisüsteemi häired                          | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3 aste: 0,4%)   | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,4%)   |   |
| Südame häired                                 |   | Südamepuudulikkus;<br>Arütmia (mitte tõsine)   |   |
| Vaskulaarsed häired                           |   |  | Hüpotensioon  |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 5%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 7,8%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,2%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 5%);<br>Kõhukinnisus |  |   |
| Naha ja nahaaluskoehäired                     | Alopeetsia;<br>Küünte kahjustus (tõsine: 0,4%);<br>Nahareaktsioon (mitte tõsine)  |  |   |
| Lihaskahjustused ja sidekoehäired             |   | Müalgia  |   |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia (tõsine: 8,1%);<br>Vedelikupeetus (tõsine: 1,2%);<br>Valu  | Süstekoha reaktsioon   |   |
| Uuringud                                      |   | 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (< 2,5%);<br>3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (< 2,5%) | 3./4. astme ASAT tõus (< 1%);<br>3./4. astme ALAT tõus (< 1%) |

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja tsisplatiiniga

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed</b>   |
|---|--|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid              | Infektsioon (3./4. aste: 5,7%)   |   |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Neutropeenia (4. aste: 51,5%);<br>Aneemia (3./4. aste: 6,9%);<br>Trombotsütopeenia (4. aste: 0,5%)                           | Febriilne neutropeenia  |  |
| Immuunsüsteemi häired                         | Ülitundlikkus (3./4. aste: 2,5%);  |   |  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                | Anoreksia  |   |  |
| Närvisüsteemi häired                          | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3. aste: 3,7%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 2%)                        |   |  |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 0,7%)  | Südamepuudulikkus  |
| Vaskulaarsed häired                           |  | Hüpotensioon (3./4. aste: 0,7%)   |  |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 9,6%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 7,6%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,4%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 2%) | Kõhukinnisus  |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia;<br>Küünte kahjustus (tõsine: 0,7%);<br>Nahareaktsioon (3./4. aste: 0,2%)   |   |  |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused               | Müalgia (tõsine: 0,5%)   |   |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia (tõsine: 9,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine: 0,7%);<br>Palavik (3./4. aste: 1,2%)                                     | Süstekoha reaktsioon;<br>Valu   |  |
| Uuringud                                      |  | 3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (2,1%);<br>3./4. astme ALAT tõus (1,3%) | 3./4. astme ASAT tõus (< 1%);<br>3./4. astme alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (0,3%) |

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

| MedDRA organsüsteemi klass                       | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed |
|--|--|------------------------|
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Neutropeenia (3./4. aste: 32%);<br>Febriilne neutropeenia (k.a. neutropeenia koos palaviku ja antibiootikumide manustamisega) või neutropeeniline sepsis |                        |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia  |                        |
| Psühhiaatrilised häired                          | Insomnia   |                        |
| Närvisüsteemi häired                             | Paresteesia; peavalu; düsgeusia; hüpesteesia   |                        |
| Silma kahjustused                                | Suurenenud pisaraeritus; konjunktiviit   |                        |
| Südame häired                                    |  | Südamepuudulikkus      |
| Vaskulaarsed häired                              | Lümfitorse   |                        |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Ninaverejooks; kõri-neelupiirkonna valu; nasofarüngiit; düspnoe; köha; rinorröa  |                        |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus; diarröa; oksendamine; kõhukinnisus; stomatiit; düspepsia; kõhuvalu   |                        |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Alopeetsia; erüteem; lööve; küünte kahjustus   |                        |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused                  | Müalgia; artralgia; valu jäsemetes; luuvalu; seljavalu   |                        |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Asteenia; perifeerne torse; püreeksia; väsimus; limaskestade põletik; valu; gripilaadne haigusseisund; rindkere valu; külmavärinad                       | letargia               |
| Uuringud   | Kehakaalu tõus   |                        |

Rinnanäärmevähi kõrvaltoimete valikuline kirjeldus TAXOTERE-ga annuses 100 mg/ m<sup>2</sup> ja trastuzumabiga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli tõusnud patsientidel, kes said trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes ainult dotsetakseeli saanutega (32% 3./4. astme neutropeeniat, võrreldes 22%, NCI-CTC kriteeriumite alusel). Tuleb märkida, et tõenäoliselt on tegemist alahindamisega, sest dotsetakseeli monoterapia annuses 100 mg/m<sup>2</sup> põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97% patsientidest, sellest 76% 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaima väärtuse. Ka febriilse neutropeenia/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli suurenenud patsientidel, keda raviti Herceptin'i ja dotsetakseeliga (23% võrreldes 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

### Südame häired

Kliiniliselt avaldunud südamepuudulikkust esines 2,2% dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest, võrreldes 0% dotsetakseeli monoterapiaga korral. 64% dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest ja 55% dotsetakseeli monoterapiat saanud patsientidest oli eelneva adjuvantravina manustatud antratsükliin.

### Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapetsitabiiniga

| MedDRA organsüsteemi klass                       | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed   |
|--|--|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 |  | Suuõõne kandidoos (3./4. aste: < 1%)   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Neutropeenia (3./4. aste: 63%);<br>Aneemia (3./4. aste: 10%)   | Trombotsütopeenia (3./4. aste: 3%)   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste: 1%);<br>Isutus  | Dehüdratsioon (3./4. aste: 2%)   |
| Närvisüsteemi häired                             | Düsgeusia (3./4. aste: < 1%);<br>Paresteesia (3./4. aste: < 1%)  | Pearinglus;<br>Peavalu (3./4. aste: < 1%);<br>Perifeerne neuropaatia   |
| Silma kahjustused                                | Suurenenud pisaraeritus  |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Neelu-kõripiirkonna valu (3./4. aste: 2%)  | Düspnoe (3./4. aste: 1%);<br>Köha (3./4. aste: < 1%);<br>Ninaverejooks (3./4. aste: < 1%)                      |
| Seedetrakti häired                               | Stomatiit (3./4. aste: 18%);<br>Diarröa (3./4. aste: 14%);<br>Iiveldus (3./4. aste: 6%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 4%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 1%);<br>Kõhuvalu (3./4. aste: 2%);<br>Düspepsia | Valu ülakõhus;<br>Suukuivus  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Palmoplantaarse düsesteesia sündroom (3./4. aste: 24%);<br>Alopeetsia (3./4. aste: 6%);<br>Küünte kahjustus (3./4. aste: 2%);  | Dermatiit;<br>Erütematoosne lööve (3./4. aste: < 1%);<br>Küünte värvuse kadu;<br>Onühhholüüs (3./4. aste: 1%); |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused                  | Müalgia (3./4. aste: 2%);<br>Artralgia (3./4. aste: 1%)  | Valu jäsemetes (3./4. aste: < 1%);<br>Seljavalu (3./4. aste: 1%)   |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Asteenia (3./4. aste: 3%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 1%);<br>Väsimus/nõrkus (3./4. aste: 5%);<br>Perifeerne turse (3./4. aste: 1%)   | Letargia;<br>Valu  |
| Uuringud   |  | Kehakaalu langus;<br>3./4. astme bilirubiinisalduse tõus veres (9%);   |

Kõrvaltoimete tabel eesnäärmevähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ja prednisooni või prednisolooniga

| MedDRA organsüsteemi klass                       | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed  |
|--|--|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Infektsioon (3./4. aste: 3,3%)   |   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Neutropeenia (3./4. aste: 32%);<br>Aneemia (3./4. aste: 4,9%)  | Trombotsütopeenia (3./4. aste: 0,6%);<br>Febriilne neutropeenia                         |
| Immuunsüsteemi häired                            |  | Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%)  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)   |   |
| Närvisüsteemi häired                             | Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);<br>Düsgeusia (3./4. aste: 0%)   | Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 0%)  |
| Silma kahjustused                                |  | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0,6%)  |
| Südame häired                                    |  | Vasaku vatsakse funktsiooni langus (3./4. aste: 0,3%)                                   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |  | Ninaverejooks (3./4. aste: 0%);<br>Düspnoe (3./4. aste: 0,6%);<br>Köha (3./4. aste: 0%) |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus (3./4. aste: 2,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 1,2%);<br>Stomatiit/farüngiit (3./4. aste: 0,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 1,2%) |   |
| Naha ja nahaaluskoekahjustused                   | Alopeetsia;<br>Küünte kahjustus (mitte tõsine)   | Eksfoliatiivne lööve (3./4. aste: 0,3%);  |
| Lihaskoe ja sidekoekahjustused                   |  | Artralgia (3./4. aste: 0,3%);<br>Müalgia (3./4. aste: 0,3%)                             |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Väsimus (3./4. aste: 3,9%);<br>Vedelikupeetus (tõsine 0,6%)  |   |

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis doksorubiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805) - ühendandmed

| MedDRA organsüsteemi klass       | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed           | Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed |
|----------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon (3./4. aste: 2,4%);<br>Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 2,6%)  |                                  |                                 |
| Vere ja lümfisüsteemi häired     | Aneemia (3./4. aste: 3%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 59,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 1,6%);<br>Febriilne neutropeenia (3./4. aste: NA) |                                  |                                 |
| Immuunsüsteemi häired            |  | Ülitundlikkus (3./4. aste: 0,6%) |                                 |

| <b>MedDRA<br/>organsüsteemi klass</b>                  | <b>Väga sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>  | <b>Sagedased<br/>kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinenud<br/>kõrvaltoimed</b>   |
|--|---|---|--|
| Ainevahetus- ja<br>toitumishäired                      | Anoreksia (3./4. aste:<br>1,5%)   |   |  |
| Närvisüsteemi häired                                   | Düsgeusia (3./4. aste:<br>0,6%);<br>Perifeerne sensoorne<br>neuropaatia (3./4.<br>aste: <0,1%)  | Perifeerne motoorne<br>neuropaatia (3./4.<br>aste: 0%);                       | Mineestamine (3./4. aste:<br>0%);<br>Neurotoksilisus (3./4. aste:<br>0%);<br>Unisus (3./4. aste: 0%) |
| Silma kahjustused                                      | Konjunktiviit (3./4.<br>aste: 0,1%)   | Suurenenud<br>pisaravool (3./4. aste:<br><0,1%);                              |  |
| Südame häired  |   | Arütmia (3./4. aste:<br>0,2%)   | Südame paispuudulikkus   |
| Vaskulaarsed häired                                    | Õhetus (3./4. aste:<br>0,5%)  | Hüpotensioon (3./4.<br>aste: 0%);<br>Flebiit (3./4. aste: 0%)                 | Lümfitorse (3./4. aste: 0%)  |
| Respiratoorsed,<br>rindkere ja<br>mediastiinumi häired |   | Köha (3./4. aste: 0%)   |  |
| Seedetrakti häired                                     | Iiveldus (3./4. aste:<br>5,0%);<br>Stomatiit (3./4. aste:<br>6,0%);<br>Oksendamine (3./4.<br>aste: 4,2%);<br>Diarröa (3./4. aste:<br>3,2%);<br>Kõhukinnisus (3./4.<br>aste: 0,5%) | Kõhuvalu (3./4. aste:<br>0,4%)  |  |
| Naha ja nahaaluskoe<br>kahjustused                     | Alopeetsia (püsiv:<br><3%);<br>Nahakahjustus (3./4.<br>aste: 0,6%);<br>Küünte kahjustus<br>(3./4. aste: 0,4%)   |   |  |
| Lihaskoe ja<br>sidekoe kahjustused                     | Müalgia (3./4. aste:<br>0,7%);<br>Artralgia (3./4. aste:<br>0,2%)   |   |  |
| Reproduktiivse<br>süsteemi ja<br>rinnanäärme häired    | Amenorröa (3./4. aste:<br>NA)   |   |  |
| Üldised häired ja<br>manustamiskoha<br>reaktsioonid    | Asteenia (3./4. aste:<br>10,0%);<br>Palavik (3./4. aste:<br>NA);<br>Perifeerne turse (3./4.<br>aste: 0,2%)  |   |  |
| Uuringud   |   | Kehakaalu tõus (3./4.<br>aste: 0%);<br>Kehakaalu langus<br>(3./4. aste: 0,2%) |  |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi adjuvantravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805)

#### *Närvisüsteemi häired*

Lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähi uuringu (TAX316) 84 patsiendist, kellel oli perifeerne sensoorne neuropaatia pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 10 patsiendil.

#### *Südame häired*

TAX316 uuringu TAC rühma 26 patsiendil (3,5%) ja FAC rühma 17 patsiendil (2,3%) tekkis südame paispuudulikkus. Kõikidel patsientidel, va üks patsient igast rühmast, diagnoositi südame paispuudulikkus enam kui 30 päeva pärast ravi lõppu. TAC rühma kaks patsienti ja FAC rühma 4 patsienti surid südamepuudulikkuse tõttu.

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC rühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC rühmas. TAC rühma üks patsient suri dilateerunud kardiomiopaatia tõttu.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

TAX316 uuringu TAC rühma 687 patsiendil 744-st ja FAC rühma 645 patsiendil 736-st oli püsiv alopeetsia pärast keemiaravi lõppu kuni järelkontrolliperioodini.

Järelkontrolliperioodi lõpus (järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 96 kuud) täheldati jätkuvat alopeetsiat TAC rühma 29 patsiendil (3,9%) ja FAC rühma 16 patsiendil (2,2%).

GEICAM 9805 uuringus püsis alopeetsia järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC rühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC rühmas. Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC rühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC rühmas.

#### *Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired*

TAX316 uuringu 202 patsiendist, kellel oli amenorröa pärast keemiaravi lõppu, täheldati selle jätkumist järelkontrolliperioodil 121 patsiendil.

GEICAM 9805 uuringus püsis amenorröa järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC rühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC rühmas.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

TAX316 uuringu TAC rühma 119 patsiendist, kellel oli perifeerne turse, täheldati selle jätkumist 19 patsiendil ja FAC rühma 23 patsiendist 4 patsiendil.

GEICAM 9805 uuringus jätkus lümfiturse 4 patsiendil 5-st TAC rühmas ja 1 patsiendil 2-st FAC rühmas pärast keemiaravi lõppu ning ei taandunud järelkontrolliperioodil (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud). Asteenia püsis järelkontrolliperioodini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud) ning selle jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC rühma ja 4 patsiendil (0,8%) FAC rühmas.

#### *Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom*

TAX316 uuringu 10-aastase järelkontrolli lõpuks teatati ägedast leukeemiast TAC rühmas 4 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st. Müelodüsplastilisest sündroomist teatati TAC rühmas 2 patsiendil 744-st ja FAC rühmas 1 patsiendil 736-st.

GEICAM uuringu 10-aastase järelkontrolliperioodi lõpuks tekkis äge leukeemia 1 patsiendil 532-st (0,2%) TAC rühmas. FAC rühmas ei teatatud ühestki juhust. Kummagi ravirühma patsientidel ei diagnoositud ühtki müelodüsplastilise sündroomi juhtu.

#### *Neutropeenilised tüsistused*

Alljärgnevast tabelist nähtub, et 4. raskusastme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide tekkesagedus langes patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga pärast selle kohustuslikuks muutmist GEICAM uuringu TAC ravihaaras.

Neutropeenilised tüsistused TAC-ravi saanud patsientidel koos esmase G-CSF-profülaktikaga või ilma (GEICAM 9805)

|   | <b>Ilma esmase G-CSF-profülaktikata<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>Koos esmase G-CSF-profülaktikaga<br/>(n = 421)<br/>n (%)</b> |
|---|---|---|
| Neutropeenia (4. raskusaste)                    | 104 (93,7)  | 135 (32,1)  |
| Febriline neutropeenia                          | 28 (25,2)   | 23 (5,5)  |
| Neutropeeniline infektsioon                     | 14 (12,6)   | 21 (5,0)  |
| Neutropeeniline infektsioon (3...4. raskusaste) | 2 (1,8)   | 5 (1,2)   |

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  |
|---|--|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid              | Neutropeeniline infektsioon (3./4. aste: 11,7%)  |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                  | Aneemia (3./4. aste: 20,9%);<br>Neutropeenia (3./4. aste: 83,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 8,8%);<br>Febriline 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%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,3%)   |
| Silma kahjustused                             |  | Suurenenud pisaraeritus (3./4. aste: 0%)   |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                |  | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 0%)  |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 1,0%)   |
| Seedetrakti häired                            | Diarröa (3./4. aste: 19,7%);<br>Iiveldus (3./4. aste: 16%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 23,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 14,3%)     | Kõhukinnisus (3./4. aste: 1,0%);<br>Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,0%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 0,7%) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%)  | Lööve, sügelus (3./4. aste: 0,7%);<br>Küünte kahjustus (3./4. aste: 0,7%);<br>Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0%)                     |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 19,0%);<br>Palavik (3./4. aste: 2,3%);<br>vedelikupeetus (tõsine/eluohtlik: 1%)                                |  |



Kõrvaltoimete valikuline kirjeldus mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/ m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

Febriilne neutropeenia tekkis 17,2% patsientidest ja neutropeeniline infektsioon 13,5% patsientidest, sõltumata G–CSF manustamisest. G–CSF-i manustati sekundaarseks profülaktikaks 19,3% patsientidele (10,7% tsüklitest). Febriilne neutropeenia tekkis 12,1% ja neutropeeniline infektsioon 3,4% patsientidest, kellele manustati profülaktiliselt G–CSF-i ning vastavalt 15,6% ja 12,9% patsientidest, kes ei saanud profülaktiliselt G–CSF-i (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimete tabel pea- ja kaelapiirkonna vähi kombinatsioonravi korral TAXOTERE-ga annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ning tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

- Induksioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>   | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>             | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid  | Infektsioon (3./4. aste: 6,3%);<br>Neutropeeniline infektsioon   |   |  |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |  | Kasvaja valu (3./4. aste: 0,6%)           |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  | Neutropeenia (3./4. aste: 76,3%);<br>Aneemia (3./4. aste: 9,2%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 5,2%) | Febriilne neutropeenia                    |  |
| Immuunsüsteemi häired   |  | Ülitundlikkus (mitte tõsine)              |  |
| Ainevahetus- ja toitumishäired  | Anoreksia (3./4. aste: 0,6%)   |   |  |
| Närvisüsteemi häired  | Düsgeusia/Parosmia;<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 0,6%);                              | Pearinglus                                |  |
| Silma kahjustused   |  | Suurenenud pisaraeritus;<br>Konjunktiviit |  |
| Kõrva ja labürindi kahjustused  |  | Kuulmise kahjustus                        |  |
| Südame häired   |  | Müokardi isheemia (3./4. aste: 1,7%)      | Arütmia (3./4. aste: 0,6%)             |
| Vaskulaarsed häired   |  | Venoossed häired (3./4. aste: 0,6%)       |  |

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>             | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>  | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|---|--|--|--|
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 0,6%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 4,0%);<br>Diarröa (3./4. aste: 2,9%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 0,6%) | Kõhukinnisus;<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste:0,6%);<br>Kõhuvalu;<br>Düspepsia;<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,6%) |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 10,9%)   | Sügelev lööve;<br>Naha kuivus;<br>Naha eksfoliatsioon (3./4. aste: 0,6%)   |  |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,6%)   |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 3,4%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 0,6%);<br>Vedelikupeetus;<br>Ödeem                                      |  |  |
| Uuringud                                      |  | Kehakaalu tõus   |  |

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)

| <b>MedDRA organsüsteemi klass</b>  | <b>Väga sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Sagedased kõrvaltoimed</b>   | <b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed</b> |
|--|--|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid   | Infektsioon (3./4. aste: 3,6%)   | Neutropeeniline infektsioon   |  |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |  | Kasvaja valu (3./4. aste: 1,2%)   |  |
| Vere ja lümfisüsteemi häired   | Neutropeenia (3./4. aste: 83,5%);<br>Aneemia (3./4. aste: 12,4%);<br>Trombotsütopeenia (3./4. aste: 4,0%);<br>Febriilne neutropeenia |   |  |
| Immuunsüsteemi häired  |  |   | Ülitundlikkus                          |
| Ainevahetus- ja toitumishäired   | Anoreksia (3./4. aste: 12,0%)  |   |  |
| Närvisüsteemi häired   | Düsgeusia/Parosmia (3./4. aste 0,4%);<br>Perifeerne sensoorne neuropaatia (3./4. aste: 1,2%);  | Pearinglus (3./4. aste 2,0%);<br>Perifeerne motoorne neuropaatia (3./4. aste 0,4%); |  |
| Silma kahjustused  |  | Suurenenud pisaraeritus   | Konjunktiviit                          |

| MedDRA organsüsteemi klass                    | Väga sagedased kõrvaltoimed  | Sagedased kõrvaltoimed  | Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed |
|---|--|---|---------------------------------|
| Kõrva ja labürindi kahjustused                | Kuulmise kahjustus (3./4. aste: 1,2%)  |   |                                 |
| Südame häired                                 |  | Arütmia (3./4. aste: 2,0%)  | Müokardi isheemia               |
| Vaskulaarsed häired                           |  |   | Venoossed häired                |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus (3./4. aste: 13,9%);<br>Stomatiit (3./4. aste: 20,7%);<br>Oksendamine (3./4. aste: 8,4%);<br>Diarröa (3./4. aste: 6,8%);<br>Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia (3./4. aste: 12,0%);<br>Kõhukinnisus (3./4. aste: 0,4%) | Düspepsia (3./4. aste: 0,8%);<br>Gastrointestinaalne valu (3./4. aste: 1,2%);<br>Gastrointestinaalne verejooks (3./4. aste: 0,4%) |                                 |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Alopeetsia (3./4. aste: 4,0%);<br>Sügelev lööve  | Naha kuivus;<br>Ketendus  |                                 |
| Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused           |  | Müalgia (3./4. aste: 0,4%)  |                                 |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Letargia (3./4. aste: 4,0%);<br>Püreeksia (3./4. aste: 3,6%);<br>Vedelikupeetus (3./4. aste: 1,2%);<br>Ödeem (3./4. aste: 1,2%)  |   |                                 |
| Uuringud                                      | Kehakaalu langus   |   | Kehakaalu tõus                  |

#### Turuletulekujärgne kogemus

##### *Hea- ja pahaloomulised kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)*

On teatatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi tekkest seoses dotsetakseeli kasutamisega kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumide ja/või kiiritusraviga.

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

On registreeritud luuüdi supressiooni ja teisi hematoloogilisi kõrvaltoimeid. Teatatud on dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) tekkest, sageli seoses sepsise või multiorganpuudulikkusega.

##### *Immuunsüsteemi häired*

Teatatud on mõnest anafülaktilise šoki juhtumist, mis mõnikord osutus fataalseks.

##### *Närvisüsteemi häired*

Harva on dotsetakseeli manustamisel täheldatud krampe või transitoorset teadvusekadu. Need reaktsioonid esinevad vahel ravimi infusiooni ajal.

##### *Silma kahjustused*

Väga harva on teatatud mööduvatest nägemishäiretest (sähvatus, sähviv valgus, skotoom), mis enamasti esinevad ravimi infusiooni ajal ning on seotud ülitundlikkusreaktsioonidega. Nimetatud nähud möödusid infusiooni katkestamisel. Harva on teatatud suurenenud pisaraeritusest koos konjunktiviidiga või ilma nagu ka pisarajuha obstruktsiooni tagajärjel tekkinud ülemäärasest pisaratevoolust. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist.

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Harva on teatatud ototoksilisusest, kuulmishäiretest ja/või kuulmise kadumisest.

#### *Südame häired:*

Harva on teatatud müokardi infarktist.

#### *Vaskulaarsed häired*

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Harva on teatatud ägedast respiratoorsest distress-sündroomist, mõnedel juhtudel interstitsiaalsest pneumooniast /pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pulmonaalsest fibroosist ja hingamispuudulikkusest, mõnikord fataalne.

#### *Seedetrakti häired*

Seedetrakti kõrvaltoimete tõttu on harva esinenud dehüdratsiooni, seedetrakti perforatsiooni, isheemilist koliiti, koliiti ja neutropeenilist enterokoliiti. Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Väga harva on teatatud hepatiidi juhtudest, mis ennekõike eelneva maksakahjustusega patsientidel on mõnikord osutunud fataalseiks.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga harva on dotsetakseeli manustamisel tekkinud naha erütematoosluupus ja bulloossed lööbed nagu multiformne erütem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs. Mõnel juhul võisid nimetatud toimete teket soodustada ka muud kaasnevad faktorid. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfödeem. Mõnedel juhtudel on täheldatud püsivat alopeetsiat.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Teatatud on neerufunktsiooni langusest ja neerupuudulikkusest. Ligikaudu 20% juhtudest puudusid ägeda neerupuudulikkuse riskifaktorid nagu nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine ja seedetraktihäired.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Harva on teatatud kiiritusjärgse tagasilöögi fenomenist.

Vedelikupeetusega ei kaasnenud ägeda oliguuria või hüpotensiooni episoode. Harva on teatatud dehüdratsioonist ja kopsutursest.

#### *Ainevahetuse ja toitumise häired*

Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seotud dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtumeid on kirjeldatud vähe. Dotsetakseeli üleannustamise puhuks ei ole teada ühtegi antidooti. Üleannustamise korral tuleb patsient hospitaliseerida vastavasse osakonda ja hoolikalt jälgida tema elulisi funktsioone. Üleannustamise korral võib eeldada kõrvalnähtude ägenemist. Esmased eeldatavad komplikatsioonid üleannustamise puhul on luuüdi supressioon, perifeerne neurotoksilisus ja mukosiit. Üleannustamise korral tuleks patsientidele manustada raviks G-CSF niipea kui üleannustamine avastatakse. Vajadusel rakendada vastavat sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: taksaanid, ATC kood: L01CD 02

#### Toimemehhanism

Dotsetakseel on kasvajatevastane aine, mis toimib soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse mikrotoobulitesse ja inhibeerides nende eraldumist, põhjustades vaba tubuliini olulise vähenemise. Dotsetakseeli sidumine mikrotoobulitesse 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 värskelt väljalõigatud kasvajakude suhtes klonogeensetes proovides. Dotsetakseel saavutab kõrge rakusise kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mida iseloomustab kõrge p-glükoproteiin, mis on kodeeritud mitmete ravimite resistentsuse geeni poolt. *In vivo* on dotsetakseel rakutsüklist sõltumatu ja teda iseloomustab lai eksperimentaalse kasvjavastase aktiivsuse spekter hiire ja inimese kaugelearenenud siirdatud kasvajate suhtes.

#### Kliiniline efektiivsus ja toimed

##### Rinnanäärme vähk

*TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi*

##### Opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Paljukeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist opereeritava lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantseks raviks patsientidel, kelle KPS  $\geq$  80% ja vanus on 18...70 a. Pärast patsientide jaotust lümfisõlmede haaratuse alusel (1...3, 4+), jagati 1491 patsienti juhuvaliku käigus 2 ravihaara: TAC ravihaar, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tund pärast doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> and tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m<sup>2</sup>, või FAC ravihaar, kellele manustati doksorubitsiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ning järgnevalt fluorouratsiili annuses 500 mg/m<sup>2</sup> ja tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m<sup>2</sup>. Mõlemas raviskeemis oli ravitsükli 3-nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (febriilne neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravihaara patsientidele manustati antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda päevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravihaara östrogeen- ja/või progesteronretseptor-

positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi ravitsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhistele määrati adjuvantne kiiritusravi 69% patsientidest TAC ravihaaras ja 72% patsientidest FAC ravihaaras. Teostati kaks vaheanalüüsi ja üks lõppanalüüs. Esimene vaheanalüüs oli plaanitud 3 aastat pärast poolte uuritavate kaasamist uuringusse. Teine vaheanalüüs tehti pärast 400 haigusvaba elulemusjuhu registreerimist, mille tulemusena oli järelkontrolli kestuse mediaan 55 kuud. Lõppanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10. aasta järelkontrollivisiidini (välja arvatud DFS juhud või kui patsiendid langesid järelkontrollist varem välja). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

Lõppanalüüs tehti järelkontrolli tegeliku mediaankestusega 96 kuud. TAC ravihaaras oli haigusvaba elulemus märkimisväärselt pikem võrreldes FAC ravihaaraga. 10 aasta jooksul oli relapside esinemissagedus TAC ravihaaras oluliselt madalam kui FAC ravihaaras (vastavalt 39% vs 45%), st absoluutse riski vähenemine 6% ( $p = 0,0043$ ). 10 aasta üldine elulemus TAC ravihaaras oli oluliselt tõusnud, võrreldes FAC ravihaaraga (vastavalt 76% vs 69%), st surmariski absoluutne vähenemine 7% võrra ( $p = 0,002$ ). Lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral ei olnud haigusevaba elulemuse (DFS) ja üldise elulemuse (OS) puhul täheldatud kasu statistiliselt oluline, mistõttu jäi TAC kasu/riski positiivne suhe lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral lõppanalüüsis täielikult tõestamata.

Üldiselt näitavad uuringutulemused TAC-i kasu/riski suhte positiivsust FAC suhtes.

TAC ravihaara patsientide alarühmi analüüsi prospektiivselt määratud olulisemate prognostiliste faktorite osas:

| Patsientide alarühm          | Patsientide arv | Haigusvaba elulemus |             |        | Üldine elulemus |             |        |
|------------------------------|-----------------|---------------------|-------------|--------|-----------------|-------------|--------|
|                              |                 | Riskide suhe*       | 95% CI      | p =    | Riskide suhe*   | 95% CI      | p =    |
| <b>Lümfisõlmede haaratus</b> |                 |                     |             |        |                 |             |        |
| Üldine                       | 745             | 0,80                | 0,68...0,93 | 0,0043 | 0,74            | 0,61...0,90 | 0,0020 |
| 1-3                          | 467             | 0,72                | 0,58...0,91 | 0,0047 | 0,62            | 0,46...0,82 | 0,0008 |
| 4+                           | 278             | 0,87                | 0,70...1,09 | 0,2290 | 0,87            | 0,67...1,12 | 0,2746 |

\*riskide suhe alla 1 näitab, et haigusvaba ja üldine elulemus TAC ravihaaras on pikemad kui FAC ravihaaras.

#### Opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga patsiendid, kellele on näidustatud keemiaravi (GEICAM 9805)

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad TAXOTERE kasutamist opereeritava, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi.

1060 patsienti, kellele oli opereeritav, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähk koos kõrge relapsiohuga 1998. a. St. Galleni kriteeriumite alusel (tuumori suurus  $>2$  cm ja/või negatiivsed ER ja PR ja/või kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2...3. aste) ja/või vanus  $<35$  aastat) randomiseeriti saama adjuvantravi TAXOTERE'ga annuses  $75 \text{ mg/m}^2$ , manustatuna 1 tund pärast doksorubiitsiini  $50 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidi  $500 \text{ mg/m}^2$  (539 patsienti TAC ravihaaras) või doksorubiitsiini annuses  $50 \text{ mg/m}^2$ , koos järgneva fluorouratsiiliga  $500 \text{ mg/m}^2$  ja tsüklofosfamiidiga  $500 \text{ mg/m}^2$  (521 patsienti FAC ravihaaras). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahega 6 tsükli. TAXOTERE't manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmane profülaktika G-CSF-iga muudeti kohustuslikuks TAC ravihaaras pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, langes 4. raskusastme neutropeenia, febrilise neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kummaski ravihaaras manustati ER+ ja/või PgR+ positiivse tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg päevas 5 aasta vältel. Adjuvantset kiiritusravi tehti vastavuses osalenud ravikeskustes kehtivate juhistega 57,3% patsientidest TAC ravihaaras ja 51,2% patsientidest FAC ravihaaras.

Tehti üks esmane analüüs ja üks kaasajastatud analüüs. Esmane analüüs tehti, kui kõikide patsientide järelkontroll oli kestnud üle 5 aasta (järelkontrolli mediaanne kestus oli 77 kuud). Kaasajastatud analüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10 aasta kontrollvisiidini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud), v.a DFS juhtudel ja järelkontrolli varasemal katkemisel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teiseseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS).

Kui jälgimisperioodi mediaanne kestus oli 77 kuud, leiti, et TAC ravihaara patsientidel haigusvaba elulemus oli oluliselt pikem kui FAC ravihaara patsientidel. Relapsi risk langes TAC ravihaara patsientidel 32%, võrreldes FAC ravihaara patsientidega (riskide suhe = 0,68; 95% CI: 0,49...0,93; p=0,01). Järelkontrolliperioodil mediaanse kestusega 10 aastat ja 5 kuud vähenes relapsi risk TAC-ravi saanud patsientidel 16,5%, võrreldes FAC-ravi saanutega (riskide suhe = 0,84; 95% CI (0,65...1,08), p = 0,1646). DFS andmed ei erinenud statistiliselt olulisel määral, kuid olid seotud positiivse suundumusega TAC kasuks.

Kui jälgimisperioodi mediaanne kestus oli 77 kuud, leiti, et TAC ravihaara patsientide üldine elulemus (OS) oli oluliselt pikem; TAC-ravi saanud patsientide surma risk langes 24%, võrreldes FAC-ravi saanutega (riskide suhe = 0,76; 95% CI: 0,46...1,26; p=0,29). OS jaotumine 2 rühma vahel ei olnud siiski oluliselt erinev.

Järelkontrolliperioodil mediaanse kestusega 10 aastat ja 5 kuud vähenes surma risk TAC-ravi saanud patsientidel 9%, võrreldes FAC-ravi saanutega (riskide suhe = 0,91; 95% CI: 0,63...1,32). Ajahetkel, kui järelkontrolliperiood oli kestnud 8 aastat, oli elulemuse määr TAC ravihaaras 93,7% ja FAC ravihaaras 91,4% ning ajahetkel 10 aastat oli see TAC ravihaaras 91,3% ja FAC ravihaaras 89%.

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

TAC-ravi saanud patsientide alarühmi analüüsiti esimeses analüüsis (järelkontrolliperioodi mediaanne kestus 77 kuud) eelnevalt määratletud prognostiliste faktorite alusel (vt allolev tabel):

Neutropeenilised tüsistused TAC-ravi saanud patsientidel koos esmase G-CSF-profülaktikaga või ilma (GEICAM 9805)

| Patsientide alarühm                        | Haigusvaba elulemus        |               |           |
|--|----------------------------|---------------|-----------|
|  | Patsientide arv TAC rühmas | Riskide suhe* | 95% CI    |
| <b>Üldine</b>                              | 539                        | 0,68          | 0,49-0,93 |
| <b>1. vanusekategooria</b>                 |                            |               |           |
| <50 aastat                                 | 260                        | 0,67          | 0,43-1,05 |
| ≥50 aastat                                 | 279                        | 0,67          | 0,43-1,05 |
| <b>2. vanusekategooria</b>                 |                            |               |           |
| <35 aastat                                 | 42                         | 0,31          | 0,11-0,89 |
| ≥35 aastat                                 | 497                        | 0,73          | 0,52-1,01 |
| <b>Hormonaalne retseptorstaatus</b>        |                            |               |           |
| Negatiivne                                 | 195                        | 0,7           | 0,45-1,1  |
| Positiivne                                 | 344                        | 0,62          | 0,4-0,97  |
| <b>Tuumori suurus</b>                      |                            |               |           |
| ≤2 cm                                      | 285                        | 0,69          | 0,43-1,1  |
| >2 cm                                      | 254                        | 0,68          | 0,45-1,04 |
| <b>Histoloogiline diferentseerumisaste</b> |                            |               |           |
| 1. aste (sh need, keda ei hinnatud)        | 64                         | 0,79          | 0,24-2,6  |

| Patsientide alarühm             | Haigusvaba elulemus           |               |           |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------|
|                                 | Patsientide arv<br>TAC rühmas | Riskide suhe* | 95% CI    |
| 2. aste                         | 216                           | 0,77          | 0,46-1,3  |
| 3. aste                         | 259                           | 0,59          | 0,39-0,9  |
| <b>Seisund menopausi alusel</b> |                               |               |           |
| Pre-menopausis                  | 285                           | 0,64          | 0,40-1    |
| Post-menopausis                 | 254                           | 0,72          | 0,47-1,12 |

\*riskide suhe (TAC/FAC) väärtusega alla 1 näitab, et TAC-raviga seotud haigusvaba elulemus on pikem kui FAC-ravi korral.

Teostati täiendav alagruppide analüüs haigusvaba elulemuse kohta patsientidel, kes vastavad 2009. a. St. Gallen'i keemiaravi kriteeriumitele – (ITT populatsioon), mille tulemused on esitatud alljärgnevalt

| Alagrupid   | TAC<br>(n=539)    | FAC<br>(n=521)    | Riskide suhe<br>(TAC/FAC)<br>(95% CI) | p-väärtus |
|---|-------------------|-------------------|---------------------------------------|-----------|
| Vastab keemiaravi suhtelisele näidustusele <sup>a</sup> |                   |                   |                                       |           |
| Ei  | 18/214<br>(8,4%)  | 26/227<br>(11,5%) | 0,796<br>(0,434 - 1,459)              | 0,4593    |
| Jah   | 48/325<br>(14,8%) | 69/294<br>(23,5%) | 0,606<br>(0,42 - 0,877)               | 0,0072    |

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeenretseptor

PR = progesteroniretseptor

<sup>a</sup> ER/PR-negatiivne või 3. aste või tuumori suurus >5 cm

Riskide suhet hinnati Cox'i proportsionaalse riski mudeliga, kasutades faktorina ravirühma.

#### *TAXOTERE monoteeraapia*

Dotsetakseeliga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel on lõpetatud kaks randomiseeritud III faasi võrdlevat uuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antraksükliinraviga metastaatilise rinnanäärme kartsinoomiga patsienti.

Patsientidel, kelle ravi alküüliva ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel). Üldist elulemust (dotsetakseel 15 kuud versus doksorubitsiin 14 kuud, p = 0,38) või ravitoime kestvust (dotsetakseel 27 nädalat versus doksorubitsiin 23 nädalat, p = 0,54) mõjutamata andis dotsetakseel suurema ravile allumise protsendi (52% versus 37%, p = 0,01) ning aeg ravitoime saabumiseni oli lühem (12 nädalat versus 23 nädalat, p = 0,007). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedeliku retentsiooni tõttu samal ajal kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardialse toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud kongestiivset südamepuudulikkust).

Antratsükliinraviga ebaõnnestunud patsientidel võrreldi dotsetakseeli mitomütsiin C ja vinblastiini (12 mg/m<sup>2</sup> iga 6 nädala järel 6 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel) kombinatsioonraviga. Dotsetakseelil oli suurem ravile allumise protsent (33% versus 12%, p < 0,0001), pikem ravile allumise kestus (19 nädalat versus 11 nädalat, p = 0,0004) ja pikem üldine elulemus (11 kuud versus 9 kuud, p = 0,01).

Nende kahe III faasi uuringute dotsetakseeli ohutusnäitajad olid kooskõlas II faasi uuringute ohutusnäitajatega (vt lõik 4.8).



Avatud paljukeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnavähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. 449 patsienti said juhuvaliku alusel monoterapiana dotsetakseeli annuses 100 mg/m<sup>2</sup> 1-tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses 175 mg/m<sup>2</sup> 3-tunnise infusioonina. Mõlemas raviskeemis manustati ravimit iga 3 nädala järel.

Mõjutamata esmast tulemusnäitajat, üldist ravivastust (32% vs 25%, p = 0,10), pikendas dotsetakseel progresseerumiseni kulunud aja mediaanväärtust (24,6 nädalat vs 15,6 nädalat, p < 0,01) ja elulemuse mediaanväärtust (15,3 kuud vs 12,7 kuud, p = 0,03).

Dotsetakseeli monoterapia rühmas esines rohkem 3./4. raskusastme kõrvaltoimeid (55,4%) kui paklitakseeli rühmas (23,0%).

#### *TAXOTERE kombinatsioonis doksorubitsiiniga*

Doksorubitsiini (50 mg/m<sup>2</sup>) ja dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup>) kombinatsioon (AT raviharu) versus doksorubitsiini (60 mg/m<sup>2</sup>) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m<sup>2</sup>) kombinatsiooniga (AC raviharu) on läbi viidud üks suur randomiseeritud III faasi uuring, kus osales 429 eelnevalt mitteravitud metastaatilise haigusega patsienti. Mõlemat kombinatsiooni manustati ühel päeval iga kolme nädala järel.

- Progressioonivaba elulemus (TTP) oli oluliselt pikem AT harus võrreldes AC haruga, p = 0,0138. TTP oli AT harus keskmiselt 37,3 nädalat (95% CI: 33,4...42,1) ja AC harus 31,9 nädalat (95% CI: 27,4...36,0).
- Ravile allumise koguprotsent (ORR) oli oluliselt kõrgem AT harus võrreldes AC haruga, p = 0,009. ORR oli AT harus 59,3% (95% CI: 52,8...65,9) ja AC harus 46,5% (95% CI: 39,8...53,2).

Selles uuringus esines AT harus võrreldes AC omaga enam raskekujulist neutropeeniat (90% vs 68,6%), febrilset neutropeeniat (33,3% vs 10%), infektsioone (8% vs 2,4%), diarröad (7,5% vs 1,4%), asteeniat (8,5% vs 2,4%) ja valu (2,8% vs 0%). Samas esines AC harus, võrreldes AT omaga, enam raskekujulist aneemiat (15,8% vs 8,5%) ja lisaks raskekujulist kardiotoksilisust: kongestiivset südamepuudulikkust (3,8% vs 2,8%), absoluutset LVEF langust ≥ 20% (13,1% vs 6,1%, absoluutset LVEF langust ≥ 30% (6,2% vs 1,1%)). Toksilist surma esines AT harus (kongestiivne südamepuudulikkus) ühel korral ning AC harus neljal korral (1 septiline šokk ja 3 kongestiivset südamepuudulikkust).

Mõlemas harus mõõdeti elukvaliteeti EORTC küsimustikuga ja see oli võrreldav ning stabiilne kogu ravi- ja jälgimisperioodi jooksul.

#### *TAXOTERE kombinatsioonis trastuzumabiga*

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt keemiaravi mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. 186 patsienti jagati juhuvaliku alusel kahte ravihaara, kellele manustati vastavalt dotsetakseeli (100 mg/m<sup>2</sup>) monoterapiana või kombinatsioonis trastuzumabiga. Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi osutus efektiivseks sõltumata eelnevalt teostatud adjuvantravist antratsükliinidega. Käesolevas uuringus määrati HER2 positiivsust peamiselt immuunhistokeemilisel meetodil (IHK). Väikse arvu patsientide puhul kasutati fluorestsents *in situ* hübriidatsioonmeetodit (FISH). 87% uuringus osalenud patsientidest oli HER2 positiivsuse analüüsi tulemus IHK 3+, 95% patsientidest oli IHK 3+ ja/või FISH positiivne. Efektiivsusnäitajate kokkuvõtte on esitatud alljärgnevas tabelis:

| Parameeter                              | Dotsetakseel koos trastuzumabiga <sup>1</sup><br>n = 92 | Dotsetakseel <sup>1</sup><br>n = 94 |
|---|---|-------------------------------------|
| Ravivastus<br>(95% CI)                  | 61%<br>(50-71)  | 34%<br>(25-45)                      |
| Ravivastuse kestuse mediaan<br>(kuudes) | 11,4  | 5,1                                 |

|  |                                |                                  |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| (95% CI)                               | (9,2-15,0)                     | (4,4-6,2)                        |
| TTP mediaan (kuudes)<br>(95% CI)       | 10,6<br>(7,6-12,9)             | 5,7<br>(5,0-6,5)                 |
| Elulemuse mediaan (kuudes)<br>(95% CI) | 30,5 <sup>2</sup><br>(26,8 ne) | 22,1 <sup>2</sup><br>(17,6-28,9) |

TTP = aeg progresseerumiseni (*time to progression*); “ne” tähendab hindamise võimatust või et hindamine seisab veel ees.

<sup>1</sup>Kaasatud kõik patsiendid ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*)

<sup>2</sup>Hinnanguline keskmine elulemus (*Estimated median survival*)

#### *TAXOTERE kombinatsioonis kapetsitabiiniga*

Andmed ühest mitmekeskuselisest randomiseeritud III faasi kliinilisest uuringust toetavad dotsetakseeli kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kellel eelnev antratsükliin sisaldav tsütotoksiline ravi oli ebaõnnestunud. Uuringusse randomiseeritud 255 patsienti said ravi dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup> ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1 nädalane paus). 256 patsienti said dotsetakseeli (100 mg/m<sup>2</sup> ühetunnine intravenoosne infusioon iga 3 nädala järel) monoteerapiana. Elulemus oli parem dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus (p = 0,0126). Keskmine elulemus oli 442 päeva dotsetakseeli ja kapetsitabiini harus versus 352 päeva dotsetakseeli harus. Üldine vastus ravile (ORR) kogu randomiseeritud patsientide populatsioonis (uuringuarstide hinnangul) oli 41,6% (dotsetakseel ja kapetsitabiin) versus 29,7% (dotsetakseel üksi), p = 0,0058. Aeg progresseerumiseni oli pikem dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombinatsiooniga raviharus (p < 0,0001). Keskmine aeg progresseerumiseni (TTP) oli 186 päeva (dotsetakseel ja kapetsitabiin) versus 128 päeva (dotsetakseel üksi).

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

##### *Eelnevalt keemiaraviga ravitud patsiendid, kas radioterapiaga kombineeritult või ilma*

Eelnevalt ravitud patsientidel olid III faasi kliinilises uuringus progressiooniaeg (12,3 nädalat vs 7 nädalat) ja kogu elulemuse aeg märgatavalt pikemad 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli grupis võrreldes primaarsete raviga (BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli grupis (40%) samuti märgatavalt pikem võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeliga ravitavate patsientide grupis oli vähem morfiini (p < 0,01), analgeetikume (p < 0,01), teiste haigustega seotud medikamente (p = 0,06) kasutavaid ja radioterapiaga ravitavaid (p < 0,01) patsiente võrreldes BSC grupiga. Ravile allumise koguprotsent hinnatavate patsientide seas oli 6,8%, ravile allumise kestvuse mediaanaeg oli 26,1 nädalat.

##### *TAXOTERE ja platinapreparaatide kombinatsioon varem keemiaravi mittesaanud patsientidel*

III faasi uuringus osales 1218 patsienti mitteopereeritava IIIB staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, KPS 70% või enam ning kes polnud saanud varem antud haiguse raviks keemiaravi. Patsiendid randomiseeriti kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis); dotsetakseeli 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbiini (V) 25 mg/m<sup>2</sup> 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval, tsükli korrati iga 4 nädala järel (VCis).

Uuringu kahe raviharu elulemuse, keskmise progressiooniaja ja ravivastuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

|                  | TCis<br>n = 408 | VCis<br>n = 404 | statistiline analüüs |
|------------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| Üldine elulemus: |                 |                 |                      |

|   | TCis<br>n = 408 | VCis<br>n = 404 | statistiline analüüs                           |
|---|-----------------|-----------------|--|
| (esmane tulemusnäitaja):<br>Elulemuse mediaan<br>(kuudes) | 11,3            | 10,1            | Riski suhe: 1,122<br>[97,2% CI: 0,937; 1,342]* |
| 1 aasta elulemus (%)                                      | 46              | 41              | Ravi erinevus: 5,4%<br>[95% CI: -1,1; 12,0]    |
| 2 aasta elulemus (%)                                      | 21              | 14              | Ravi erinevus: 6,2%<br>[95% CI: 0,2; 12,3]     |
| Progresseerumiseni kulunud aja<br>mediaan (nädalates)     | 22,0            | 23,0            | Riski suhe: 1,032<br>[95% CI: 0,876; 1,216]    |
| Üldine ravivastus (%) :                                   | 31,6            | 24,5            | Ravi erinevus: 7,1%<br>[95% CI: 0,7; 13,5]     |

\*: Hinnatavate patsientide populatsiooni on parandatud korduvate võrdluste jaoks ning kohandatud stratifikatsioonifaktorite jaoks (haiguse staadium, ravi piirkond).

Teised tulemusnäitajad olid valu intensiivsuse muutus, üldine elukvaliteedi hinnang EuroQoL-5D skaalal ja kopsuvähi sümptomite skaalal (*Lung Cancer Symptom Scale*) ning Karnofsky staatus muutused. Need tulemusnäitajad toetasid esmaseid tulemusnäitajaid.

Uuringus ei suudetud tõestada dotsetakseeli ja karboplatiini kombinatsiooni efektiivsuse samasust ega vähemust võrreldes Vcis standardraviga.

### Eesnäärmevähk

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hormoonravile raskesti alluva metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel on hinnatud randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kokku 1006 patsienti KPS  $\geq$  60 randomiseeriti järgmistesse ravigruppidesse:

- dotsetakseel 75 mg/m<sup>2</sup> kord 3 nädala järel, 10 tsüklit,
- dotsetakseel 30 mg/m<sup>2</sup> manustatuna üks kord nädalas esimesed 5 nädalat 6 nädalase tsükli jooksul, 5 tsüklit,
- Mitoksantroon 12 mg/m<sup>2</sup> kord 3 nädala järel, 10 tsüklit.

Kõiki 3 raviskeemi manustati pidevalt kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda päevas.

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga 3 nädala järel, oli märgatavalt pikem elulemus, võrreldes nendega, keda raviti mitoksantrooniga. Dotsetakseeli kasutamisel üks kord nädalas ei olnud elulemuse pikenemine statistiliselt oluline, võrreldes mitoksantrooni kontrollgrupiga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ja kontrollgrupis on kokku võetud järgnevas tabelis:

| Tulemusnäitaja           | Dotsetakseel iga 3<br>nädala järel | Dotsetakseel iga<br>nädal | Mitoksantroon<br>iga 3 nädala järel |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Patsientide arv          | 335                                | 334                       | 337                                 |
| Keskmine elulemus (kuud) | 18,9                               | 17,4                      | 16,5                                |
| 95% CI                   | (17,0-21,2)                        | (15,7-19,0)               | (14,4-18,6)                         |
| Riskimäär                | 0,761                              | 0,912                     | --                                  |
| 95% CI                   | (0,619-0,936)                      | (0,747-1,113)             | --                                  |
| p-väärtus <sup>†</sup> * | 0,0094                             | 0,3624                    | --                                  |
| Patsientide arv          | 291                                | 282                       | 300                                 |
| PSA** ravivastus (%)     | 45,4                               | 47,9                      | 31,7                                |
| 95% CI                   | (39,5-51,3)                        | (41,9-53,9)               | (26,4-37,3)                         |
| p-väärtus*               | 0,0005                             | < 0,0001                  | --                                  |
| Patsientide arv          | 153                                | 154                       | 157                                 |
| Valu ravivastus (%)      | 34,6                               | 31,2                      | 21,7                                |

| Tulemusnäitaja         | Dotsetakseel iga 3 nädala järel | Dotsetakseel iga nädal | Mitoksantroon iga 3 nädala järel |
|------------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 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 väärtus algab p = 0,0175

\*\*PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

Toetudes fakte, et dotsetakseeli manustamisel üks kord nädalas on veidi paremad ohutusnäitajad, kui dotsetakseeli manustamisel iga 3 nädala järel, on võimalik, et mõned patsiendid saavad kasu dotsetakseeli manustamisest üks kord nädalas.

*Global Quality of Life* näitajate osas puudusid statistilised erinevused ravigruppide vahel.

### Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaalliidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks, hinnati paljukeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. 445 patsienti, kelle KPS > 70, said raviks kas dotsetakseeli (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval, kombinatsioonis tsisplatiiniga (C) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval ja 5–fluorouratsiiliga (F) 750 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva, või tsisplatiini 100 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval ja 5–fluorouratsiili 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas 5 päeva. Ravitsükli kestus TCF ravihaaras oli 3 nädalat ja CF ravihaaras 4 nädalat. Manustatud ravitsükli arvu mediaan patsiendi kohta oli TCF ravihaaras 6 (vahemik 1...16) ja CF ravihaaras 4 (vahemik 1...12). Aeg progressioonini (TTP, *time to progression*) oli esmane tulemusnäitaja. Progressiooni risk vähenes 32,1% seoses oluliselt (p = 0,0004) pikema TTP-ga TCF ravihaaras. Üldine elulemuskestus oli oluliselt (p = 0,0201) pikem TCF ravihaaras, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on alljärgnevas tabelis:

### Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

| Tulemusnäitaja                                       | TCF<br>n = 221  | CF<br>n = 224 |
|--|-----------------|---------------|
| TTP mediaan (kuud)                                   | 5,6             | 3,7           |
| 95% CI   | (4,86...5,91)   | (3,45...4,47) |
| Riskide suhe   | 1,473           |               |
| 95% CI   | (1,189...1,825) |               |
| *p-väärtus   | 0,0004          |               |
| Elulemuse mediaan (kuud)                             | 9,2             | 8,6           |
| 95% CI   | (8,38...10,58)  | (7,16...9,46) |
| 2 aasta prognoos (%)                                 | 18,4            | 8,8           |
| Riskide suhe   | 1,293           |               |
| 95% CI   | (1,041...1,606) |               |
| *p-väärtus   | 0,0201          |               |
| Üldine ravivastus (CR+PR) (%)                        | 36,7            | 25,4          |
| p-väärtus  | 0,0106          |               |
| Progresseeruv haigus kui parim üldine ravivastus (%) | 16,7            | 25,9          |

\*stratifitseerimata logaritmiline astaktest

Alagruppide analüüsis vanuse, soo ja rassi põhjal püsis TCF paremus CF ees.

Elulemuse jätkuanalüüs pärast keskmiselt 41,6 kuulist jälgimist ei näidanud enam statistiliselt olulist erinevust, ehkki TCF paremus püsis ning ning näitas selgesti, et TCF oli parem kui CF ajavahemikus 18...30 kuud.

Üldiselt näitasid elukvaliteet (QoL) ja saadud kliiniline kasu püsivalt TCF ravihaara paremust. TCF ravihaara patsientidel kulus kauem aega üldise tervisliku seisundi määratletava 5% halvenemiseni võrra QLQ-C30 küsimustiku põhjal ( $p = 0,0121$ ) ja Karnofski üldseisundi indeksi määratletava halvenemiseni ( $p = 0,0088$ ), võrrelduna CF ravihaara patsientidega.

### Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 323). Sellesse uuringusse randomiseeriti 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Dotsetakseeli haara patsiendid said  $75 \text{ mg/m}^2$  dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P)  $75 \text{ mg/m}^2$  ja seejärel 5-fluorouratsiil (F)  $750 \text{ mg/m}^2$  päevas püsiinfusioonina 5 päeva (TPF). Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  ja seejärel 5-fluorouratsiili (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  päevas 5 päeva (PF). Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine  $\geq 25\%$ ). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord päevas, 5 päeva nädalas, koguanuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda päevas, fraktsioonidevahelise intervalliga maksimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav maksimaalne annus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline reseksioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravihaara patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda päevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. või samaväärsest päevast. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravihaaras, võrreldes PF haaraga;  $p = 0,0042$  (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), järelkontrolli aja mediaani olles 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF haaraga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), suremuse riski vähenedes 28%,  $p = 0,0128$ . Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

### Dotsetakseeli efektiivsus inoperaabelse lokaalselt levinud SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

| <b>Tulemusnäitaja</b>                               | <b>Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br/>n = 177</b> | <b>Cis + 5-FU<br/>n = 181</b> |
|---|--|-------------------------------|
| Progressioonivaba elulemuse mediaan kuudes (95% CI) | 11,4<br>(10,1...14,0)                        | 8,3<br>(7,4...9,1)            |
| Kohandatud riskide suhe (95% CI)<br>*p-väärtus      | 0,70<br>(0,55...0,89)<br>0,0042              |                               |
| Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)                   | 18,6<br>(15,7...24,0)                        | 14,5<br>(11,6...18,7)         |
| Riskide suhe (95% CI)                               | 0,72<br>(0,56...0,93)                        |                               |

| Tulemusnäitaja  | Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br>n = 177 | Cis + 5-FU<br>n = 181            |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|
| **p-väärtus   | 0,0128                               |                                  |
| Parim üldine ravivastus<br>keemiaravile (%)<br>(95% CI)                                     | 67,8<br>(60,4...74,6)                | 53,6<br>(46,0...61,0)            |
| ***p-väärtus  | 0,006                                |                                  |
| Parim üldine ravivastus<br>uuringuravile [keemiaravi±<br>kiiritusravi] (%)<br>(95% CI)      | 72,3<br>(65,1...78,8)                | 58,6<br>(51,0...65,8)            |
| ***p-väärtus  | 0,006                                |                                  |
| Keemiaravi ±radioteraapiaga<br>saavutatud ravivastuse<br>kestuse mediaan kuudes<br>(95% CI) | n = 128<br>15,7<br>(13,4...24,6)     | n = 106<br>11,7<br>(10,2...17,4) |
| Riskide suhe<br>(95% CI)  | 0,72<br>(0,52...0,99)                |                                  |
| **p-väärtus   | 0,0457                               |                                  |

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + 5-FU paremust

\*Cox'i mudel (kohandatud kasvaja esmaskoldele, T ja N kliinilistele staadiumitele ja PSWHO-le)

\*\* logaritmiline astaktest

\*\*\*Chi-ruut test

#### Elukvaliteedi näitajad

TPF haara patsiendid kogesid märksa väiksemat üldise terviseskoori halvenemist, võrreldes PF haara patsientidega (p = 0,01, kasutades EORTC QLQ-C30 skaalat).

#### Kliinilise kasu näitajad

Kõne arusaadavuse, avalikus kohas söömise ja toiduvaliku normaalsuse mõõtmiseks loodud sooritusvõime skaala pea ja kaelapiirkonna alamskaala (PSS-HN) tulemus oli märgatavalt TPF kasuks, võrreldes PF-ga.

WHO sooritusseisundi esimese halvenemiseni kulunud aja mediaan oli oluliselt pikem TPF haaras, võrreldes PF-ga. Valu intensiivsuse skoor paranes ravi ajal mõlemas grupis, viidates adekvaatsele valu ravile.

- Induksioonkemoteraapia, millele järgneb kemoradioteraapia (TAX 324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud pea ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (SCCHN) induksioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX324). Sellesse uuringusse randomiseeriti 501 patsienti, kellel oli lokaalselt levinud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, ühte kahest ravihaarast. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente, kellel kirurgilise ravi võimalikkus on väike ja patsiente kelle puhul eesmärgiks organsäästlikkus. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning organsäästlikkuse õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli haara patsiendid said 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravi esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioteraapiat (KRT). Võrdlushaara patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m<sup>2</sup> päevas 30-minutilise kuni 3 tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) KRT-d.

Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioon keemiaravi viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravihaara patsiendid 7 nädalat KRT-d. Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) iga nädal 1-tunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades üks kord päevas fraktsioneerimist (2 Gy päevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguanusega 70...72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist reseksiooni võis teha igal ajal pärast KRT-d. Kõik dotsetakseeli sisaldava haara patsiendid said profülaktiliselt antibiootikumide. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logrank test,  $p = 0,0058$ ) dotsetakseeli sisaldavas ravihaaras, võrreldes PF haaraga OS mediaan vastavalt 70,6 versus 30,1 kuud, suremuse riski langusega 30% võrreldes PF (riskide suhe (HR) = 0,70, usaldusmäär (CI) = 0,54-0,90) üldise keskmise 41,9 kuulise jälgimisperioodiga. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas 29% võrra progressiooni või surma riski vähenemist ja keskmise PFS-i paranemist 22 kuu võrra (35,5 kuud TPF ja 13,1 kuud PF korral). See oli samuti statistiliselt oluline, HR 0,71; 95% CI 0,56-0,90; logrank test  $p = 0,004$ . Efektivuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis:

Dotsetakseeli efektiivsus lokaalselt levinud SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (hinnatuna ravikavatsuse alusel)

| <b>Tulemusnäitaja</b>   | <b>Dotsetakseel + Cis + 5-FU<br/>n = 255</b> | <b>Cis + 5-FU<br/>n = 246</b> |
|---|--|-------------------------------|
| Keskmine elulemus (kuud)  | 70,6   | 30,1                          |
| (95% CI)  | (49,0...NA)                                  | (20,9...51,5)                 |
| Riskide suhe:   | 0,70   |                               |
| (95% CI)  | (0,54...0,90)                                |                               |
| *p-väärtus  | 0,0058                                       |                               |
| Keskmine PFS (kuud)   | 35,5   | 13,1                          |
| (95% CI)  | (19,3...NA)                                  | (10,6...20,2)                 |
| Riskide suhe:   | 0,71   |                               |
| (95% CI)  | (0,56...0,90)                                |                               |
| **p-väärtus   | 0,004  |                               |
| Parim üldine ravivastus (CR +PR) keemiaravile (%)                                     | 71,8   | 64,2                          |
| (95% CI)  | (65,8...77,2)                                | (57,9...70,2)                 |
| ***p-väärtus  | 0,070  |                               |
| Parim üldine ravivastus (CR + PR) uuringuravile [keemiaravi +/- kemoradioterapia] (%) | 76,5   | 71,5                          |
| (95% CI)  | (70,8...81,5)                                | (65,5...77,1)                 |
| ***p-väärtus  | 0,209  |                               |

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + fluorouratsiili paremust

\* kohandamata logaritmiline astaktest

\*\* kohandamata logaritmiline astaktest, kohandamata mitmekordseks võrdluseks

\*\*\*Chi-ruut test, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

NA – ei ole kohaldatav

Lapsed ja noorukid

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada TAXOTERE'ga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärmevähi, maovähi ning pea- ja kaelapiirkonna vähi näidustusel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüngeaalne kartsinoom (informatsiooni laste kohta vt lõik 4.2).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

## Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel 20...115 mg/m<sup>2</sup> ravimi manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas 3-osalise farmakokineetilise mudeliga  $\alpha$ ,  $\beta$ , ja  $\gamma$  faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

## Jaotumine

100 mg/m<sup>2</sup> annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saadi keskmine plasma kõrgtase 3,7 µg/ml, vastav AUC oli 4,6 h.µg/ml. Kogu keha kliirensi keskmine väärtus ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala keskmine väärtus olid vastavalt 21 l/t/m<sup>2</sup> ja 113 l. Kogu keha kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli umbes 50%. Dotsetakseel on plasmavalkudega seotud enam kui 95% ulatuses.

## Eritumine

3 vähipatsiendil on läbi viidud uuring <sup>14</sup>C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt. Uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest aineksest. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja 3 vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit muutumatul kujul.

## Eirirühmad

### *Vanus ja sugu*

Rahvastiku farmakokineetiline analüüs dotsetakseeliga on läbi viidud 577 patsiendil. Mudeli alusel hinnatud farmakokineetilised parameetrid olid väga lähedased neile, mis leiti I faasi uuringutes. Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi ei mõjutanud patsiendi vanus ega sugu.

### *Maksakahjustus*

Väikesel arvul patsientidel (n = 23), kelle kliiniliste keemiliste analüüside tulemused viitasid kergele kuni mõõdukale maksafunktsiooni kahjustusele (ALAT, ASAT aktiivsus  $\geq$  1,5 korda kõrgem kui ULN ja alkaalse fosfataasi aktiivsus  $\geq$  2,5 korda kõrgem kui ULN), vähenes kogukliirens keskmiselt 27% (vt lõik 4.2).

### *Vedelikupeetus*

Dotsetakseeli kliirens ei muutunud patsientidel, kellel esines kerge kuni mõõdukas vedeliku peetus, raske vedeliku peetusega patsientide kohta andmed puuduvad.

## Kombinatsioonravi

### *Doksorubitsiin*

Kombinatsioonravi korral ei mõjutanud dotsetakseel doksorubitsiini kliirensit ega doksorubitsinooli (doksorubitsiini metaboliit) plasmataset. Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi farmakokineetikat nende koosmanustamine ei mõjutanud.

### *Kapetsitabiin*

I faasi uuringus hinnati kapetsitabiini mõju dotsetakseeli farmakokineetikale ja vice versa leiti, et kapetsitabiin ei avaldanud mõju dotsetakseeli farmakokineetikale ( $C_{max}$  ja AUC), samuti ei mõjutanud dotsetakseel kapetsitabiini metaboliidi 5'-DFUR farmakokineetikale.

### *Tsisplatiin*



Dotsetakseeli kliirens tsisplatiiniga kombinatsioonravis oli sarnane monoteraapia omale. Tsisplatiini farmakokineetiline profiil, kui ravimit manustada vahetult pärast dotsetakseeli infusiooni, on sarnane tema monoteraapia korral esinevale.

#### *Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil*

12 soliidtuumoriga patsiendi kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei mõjutanud ühegi individuaalse ravimi farmakokineetikat.

#### *Prednisoon ja deksametasoon*

Prednisooni toimet dotsetakseeli farmakokineetikale uuriti 42 patsiendil, manustades premedikatsioonina deksametasooni standardannuseid.

#### *Prednisoon*

Prednisooni toime dotsetakseeli farmakokineetikale puudus.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dotsetakseeli võimalikke kantserogeenseid omadusi ei ole uuritud.

On näidatud, et dotsetakseel on mutageense toimega *in vitro* mikronukleuse ja kromosoomide aberratsioonide testis CHO–K1 rakkudes ja *in vivo* mikronukleuse testis hiirel. Siiski ei kutsunud ravim mutageensust esile Ames'i testis ega CHO/HGPRT geenimutatsiooni analüüsis. Need tulemused on kooskõlas dotsetakseeli farmakoloogilise toimega.

Kahjulik toime testistele, mida täheldati näriliste toksilisuse uuringutes, viitab sellele, et dotsetakseel võib kahjustada fertiilsust meestel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüsorbaat 80  
Veevaba etanool  
Sidrunhape.

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

3 aastat.

#### Pärast viaali avamist

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

#### Infusioonikotti lisatuna

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning ravimpreparaat tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (kaasa arvatud i.v. infusiooniks kuluv üks tund).

Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

15 ml läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal sinise alumiiniumist sulguriga ja sinise plastikust rebitava kattega sisaldab 8 ml kontsentrati.

Üks viaal karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

TAXOTERE on kasvajatevastane aine, mille puhul sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega peab olema ettevaatlik selle käsitlemisel ja TAXOTERE lahuste valmistamisel. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui TAXOTERE infusioonilahuse kontsentraat, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt maha pesta seebi ja veega. Kui TAXOTERE infusioonilahuse kontsentraat, eellahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.

#### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

##### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimeid, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga (TAXOTERE 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat, mis sisaldub ainult 1 viaalis).**

**TAXOTERE 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb koheselt kasutada.

Kui viaale hoitakse külmkapis, tuleb lasta vajalikul kogusel TAXOTERE karpidel seista toatemperatuuril kuni 25°C 5 minutit. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna

rohkem kui ühte TAXOTERE infusioonilahuse kontsentradi viaali. Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus TAXOTERE infusioonilahuse kontsentradi kalibreeritud süstlasse.

**TAXOTERE 160 mg/8 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

Vajalik kogus TAXOTERE infusioonilahuse kontsentradi tuleb süstida ühe süstena (ühekorruga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust.

Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

Segada infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.

Infusioonikotis olev lahus tuleb kasutada 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas patsiendile infusiooniks kuluv üks tund.

Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate toodetega tuleb TAXOTERE infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Prantsusmaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/95/002/005

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. november 1995

Müügiloa uuendamise kuupäev: 27. november 2005

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Aventis Pharma Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham, Essex RM10 7XS  
Ühendkuningriik

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa

Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Ungari

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED  
KARP/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks  
*Docetaxelum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

**1 vial TAXOTERE 20 mg/0,5 ml infusioonilahuse kontsentraadiga**  
20 mg dotsetakseeli 0,5 ml polüsorbaat 80-s (40 mg/ml)  
Täitemaht: 24,4 mg/0,61 ml

**1 vial TAXOTERE lahustiga**  
13% (w/w) 95% etanooli süstevees  
Täitemaht: 1,98 ml

**3. ABIAINED**

TAXOTERE vial: polüsorbaat 80, sidrunhape.  
Lahusti vial: 95% etanool, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Iga blisterpakend TAXOTERE 20 mg/0,5 ml kontsentraadi ja lahustiga infusioonilahuse jaoks sisaldab:

- ühte üheannuselist TAXOTERE kontsentraadi vial ja,
- ühte üheannuselist lahusti vial

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

HOIATUS: Vajalik lahustamine kogu lahusti viali sisuga. Vt kaasasolevat valmistamisõpetust.

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

TSÜTOTOKSILINE



Kasutada tsütotoksiliste ainete manustamises kogenud arsti järelvalve all.

**8. KÕBLIKKUSAEG**

Kõblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida temperatuuril üle 25 °C ja alla 2 °C  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ühekordsed viaalid - kasutamata sisu hävitada vastavalt kehtivatele nõuetele

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/95/002/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI  
RIBAPAKENDIL  
TAXOTERE 20 mg/0,5 ml KONTSENTRAAT JA LAHUSTI**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks  
*Docetaxelum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Aventis Pharma S.A.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUBER**

Partii nr:

**5. MUU**

TAXOTERE kontsentraat

LAHUSTI TAXOTERE jaoks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml infusioonilahuse kontsentraat  
*Docetaxelum*  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,5 ml (täitemaht 0,61 ml)

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL/LAHUSTI TAXOTERE 20 mg/0,5 ml jaoks,**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LAHUSTI TAXOTERE 20 mg/0,5 ml jaoks

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

13% (w/w) 95% etanooli süstevees

1,5 ml (täitemaht 1,98 ml)

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP/TAXOTERE 80 mg/2 ml**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAXOTERE 80 mg/2 ml kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks  
*Docetaxelum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

#### 1 vial TAXOTERE 80 mg/2 ml infusioonilahuse kontsentraadiga

80 mg dotsetakseeli 2 ml-s polüsorbaat 80-s (40 mg/ml)

Täitemaht: 94,4 mg/2,36 ml

#### 1 vial TAXOTERE lahustiga

13% (w/w) 95% etanooli süstevees

Täitemaht: 7,33 ml

### 3. ABIAINED

TAXOTERE vial: polüsorbaat 80, sidrunhape.

Lahusti vial: 95% etanool, süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Iga blisterpakend TAXOTERE 80 mg/2 ml kontsentraadi ja lahustiga infusioonilahuse jaoks sisaldab:

- ühte üheannuselise TAXOTERE kontsentraadi viali ja,
- ühte üheannuselise lahusti viali

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

HOIATUS: Vajalik lahustamine kogu lahusti viali sisuga. Vt kaasasolevat valmistamisõpetust.

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

Kasutada tsütotoksiliste ainete manustamises kogenud arsti järelevalve all

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida temperatuuril üle 25°C ja alla 2°C  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ühekordsed viaalid - kasutamata sisu hävitada vastavalt kehtivatele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/95/002/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI  
RIBAPAKENDIL  
TAXOTERE 80 mg/2 ml KONTSENTRAAT JA LAHUSTI**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TAXOTERE 80 mg/2 ml kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks  
*Docetaxelum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Aventis Pharma S.A.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**

TAXOTERE kontsentraat

LAHUSTI TAXOTERE jaoks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL/TAXOTERE 80 mg/2 ml**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

TAXOTERE 80 mg/2 ml infusioonilahuse kontsentraat  
*Docetaxelum*  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

2 ml (täitemaht 2,36 ml)

**6. MUU**



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL/LAHUSTI TAXOTERE 80 mg/2 ml jaoks,**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LAHUSTI TAXOTERE 80 mg/2 ml jaoks

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

13% (w/w) 95% etanooli süstevees  
6 ml (täitemaht 7,33 ml)

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP/TAXOTERE 20 mg/1 ml**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TAXOTERE 20 mg/ 1ml infusioonilahuse kontsentraat  
*Docetaxelum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.

Üks viaal 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

**3. ABIAINED**

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape. Täiendav info vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

**Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

**TÄHELEPANU:** tõmmake viaalist vajalik kogus dotsetakseeli kontsentraati (**20 mg/ml**) ja lisage otse infusioonilahusesse. Vt kaasasolev valmistamisjuhhis.

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

TSÜTOTOKSILINE

Kasutada tsütotoksiliste ainete manustamises kogenud arsti järelvalve all

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/95/002/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT/TAXOTERE 20 mg/1 ml**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

TAXOTERE 20 mg/1 ml steriilne kontsentraat  
*Docetaxelum*  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP/TAXOTERE 80 mg/4 ml**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TAXOTERE 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat  
*Docetaxelum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.

Üks vial 1 ml kontsentraadiga sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

**3. ABIAINED**

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape. Täiendav info vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 vial

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

**Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

**TÄHELEPANU:** tõmmake vialist vajalik kogus dotsetakseeli kontsentraati (**20 mg/ml**) ja lisage otse infusioonilahusesse. Vt kaasasolev valmistamisjuhis.

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

TSÜTOTOKSILINE

Kasutada tsütotoksiliste ainete manustamises kogenud arsti järelevalve all

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:  
Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/95/002/004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT/TAXOTERE 80 mg/4 ml**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

TAXOTERE 80 mg/4 ml steriilne kontsentraat  
*Docetaxelum*  
intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP/TAXOTERE 160 mg/8 ml**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAXOTERE 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentraat  
*Docetaxelum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.

Üks viaal 8 ml kontsentraadiga sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

### 3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape. Täiendav info vt infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

**Valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

**TÄHELEPANU:** tõmmake viaalist vajalik kogus dotsetakseeli kontsentraati (**20 mg/ml**) ja lisage otse infusioonilahusesse. Vt kaasasolev valmistamisjuhis.

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

Kasutada tsütotoksiliste ainete manustamises kogenud arsti järeelvalve all

### 8. KÕLBLIKKUSAEG



Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg infusioonikotis: vt infoleht.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/95/002/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT/TAXOTERE 160 mg/8 ml**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

TAXOTERE 160 mg/8 ml steriilne kontsentraat  
*Docetaxelum*

intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### TAXOTERE 20 mg/0,5 ml kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks dotsetakseel

---

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist
3. Kuidas TAXOTERE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TAXOTERE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse**

Selle ravimi nimi on TAXOTERE. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile TAXOTERE rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib TAXOTERE't manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

#### **2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist**

##### **Ärge kasutage TAXOTERE't**

- kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või TAXOTERE mõne koostisosa suhtes.
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- kui teil on raske maksahaigus.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Iga kord enne ravi algust TAXOTERE'ga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on TAXOTERE manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne TAXOTERE manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast TAXOTERE manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärite turses või kaalutõus), mis võivad ilmned peale TAXOTERE infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

## **Muud ravimid ja TAXOTERE**

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, sest TAXOTERE või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

TAXOTERE't EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest TAXOTERE võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest koheselt oma arsti informeerida.

Ravi ajal TAXOTERE'ga ei tohi te last rinnaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi TAXOTERE'ga, ei soovitata teil eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu ning on soovitatav küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust, sest dotsetakseel võib kahjustada meeste viljastamisvõimet

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Uuringuid mõju kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole teostatud.

## **3. Kuidas TAXOTERE't kasutada**

TAXOTERE't manustab teile tervishoiutöötaja.

### **Tavaline annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

## Manustamismeetod ja manustamisviis

TAXOTERE't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

## Manustamissagedus

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist TAXOTERE'le. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses TAXOTERE ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu langus, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

TAXOTERE manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal võivad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Öelge neile otsekohe, kui täheldate endal mõnda ülaloetletud toimet.

TAXOTERE infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage oma arstile otsekohe
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu

- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, kõha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnäht, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamusel juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma),
- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- jämesoole, peensoole põletik; soole mulgustumine
- verehüübed.

**Teadmata esinemissagedus:**

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab kõha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega),
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina tursesest silmas (tsüstiline maakula ödeem),
- naatriumi sisalduse vähenemine teie veres.

**Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas TAXOTERE't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blisterpakendil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Mitte hoida temperatuuril üle 25°C või alla 2°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Eellahus tuleb infusioonilahuse valmistamise järgselt kohe ära kasutada. Siiski püsib eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus veel kuni 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (kuni 25°C).

Valmis infusioonilahus tuleb toatemperatuuril (kuni 25°C) ära kasutada 4 tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida TAXOTERE kontsentradi viaal sisaldab

- Toimeaine dotsetakseel (trihüdraadina). Iga ml dotsetakseelilahust sisaldab 40 mg veevaba dotsetakseeli. Üks viaal sisaldab 20 mg/0,5 ml dotsetakseeli.
- Teised abiained on polüsorbaat 80 ja sidrunhape.

### Mida lahusti viaal sisaldab

13% (w/w) 95% etanooli süstevees.

### Kuidas TAXOTERE välja näeb ja pakendi sisu

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml infusioonilahuse kontsentraat on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Iga blisterkarp sisaldab:

- ühte üheannuselise kontsentradi viaali ja,
- ühte üheannuselise lahusti viaali.

### Müügiloa hoidja

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Prantsusmaa

### Tootjad

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Ühendkuningriik  
või  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa



Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Malta**

Sanofi-Aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**France**

sanofi-aventis france  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: +39 02 393 91

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Lietuva**  
UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **KASUTUSJUHIS TAXOTERE 20 mg/0,5 ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAAT JA TAXOTERE LAHUSTI**

---

*On ülimalt oluline, et te enne TAXOTERE eellahuse või infusioonilahuse valmistamist käesolevad kasutusjuhised täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

### **1. SPETSIFIKATSIOON**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml infusioonilahuse kontsentraat on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus, mis sisaldab 40 mg/ml (veevaba) dotsetakseeli polüsorbaat 80-s ja sidrunhappes. TAXOTERE lahusti on 13% w/w 95% etanoolilahus süstevees.

### **2. PAKEND**

TAXOTERE't tarnitakse üheannuseliste viaalidena.

Iga karp sisaldab ühte TAXOTERE viaali (20 mg/0,5 ml) ja ühte viaali TAXOTERE lahustit blisterpakendis.

TAXOTERE viaale tuleb hoida temperatuuril 2°C...25°C valguse eest kaitstult.

TAXOTERE't ei tohi kasutada pärast karbil, blisterpakendil ja viaalil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

#### **2.1 TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaal**

- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaal on läbipaistvast klaasist 7 ml viaal rohelise eemaldatava (*flip-off*) korgiga.
- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaal sisaldab dotsetakseelilahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 40 mg/ml.
- Iga TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaal sisaldab 0,5 ml 40 mg/ml dotsetakseelilahust polüsorbaat 80-s (täitemaht: 24,4 mg/0,61 ml). See maht on määratud kindlaks TAXOTERE väljatöötamise käigus, et kompenseerida vahutamise, seinte külge kleepumise ja nn "surnud mahu" tõttu tekkinud vedeliku kadu eellahuse valmistamisel (vt lõik 4). Lisamaht tagab, et TAXOTERE viaali sisu lahustamisel kogu kaasasoleva lahustiga tekib minimaalne eraldatav eellahuse maht 2 ml, milles sisaldub 10 mg/ml dotsetakseeli, vastates etiketil märgitud kogusele 20 mg/0,5 ml viaalis.

#### **2.2 Lahusti TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaali jaoks**

- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaali lahusti on läbipaistvast klaasist 7 ml viaal läbipaistva värvitu eemaldatava (*flip-off*) korgiga.
- TAXOTERE lahusti sisaldab 13% w/w 95% etanoolilahust süstevees.
- Iga TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaali lahusti sisaldab 1,98 ml. Selline maht on määratud kindlaks vastavalt TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaali täitemahule. Kogu lahustiviaali sisu lisamine TAXOTERE 20 mg/0,5 ml viaalile tagab eellahuse dotsetakseeli kontsentratsiooniga 10 mg/ml.





### 3. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS


TAXOTERE on kasvajatevastane aine, mille käsitlemisel ning lahuste valmistamisel tuleb sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega olla ettevaatlik ja tähelepanelik. Soovitatav on kasutada kindaid.

Kui TAXOTERE kontsentraat, eellahus või infusioonilahus satub nahale, tuleb see viivitamatult ning hoolikalt seebi ja veega maha pesta. Kui TAXOTERE kontsentraat, eellahus või infusioonilahus satub limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.


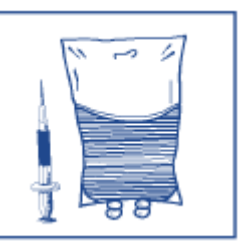


### 4. ETTEVALMISTUSED INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

#### 4.1 TAXOTERE eellahuse (dotsetakseeli 10 mg/ml) valmistamine:

|              |  |   |
|--------------|--|---|
| <b>4.1.1</b> | Kui viaale säilitatakse külmkapis, võtke vajalik kogus TAXOTERE karpe välja ja laske neil 5 minutit toatemperatuuril (kuni 25°C) seista. |    |
| <b>4.1.2</b> | Tõmmake nõelaga süstla abil kogu TAXOTERE lahusti viaali sisu aseptiliselt süstlasse, seejuures osaliselt viaali kallutades.             |  |
| <b>4.1.3</b> | Süstige kogu süstla sisu vastavasse TAXOTERE viaali.   |  |
| <b>4.1.4</b> | Eemaldage süstal ja nõel ning segage eellahust käsitsi vähemalt 45 sekundit, viaali pidevalt ümber pöörates. Ärge loksutage.             |  |
|              |  |   |

|                     |  |   |
|---------------------|--|---|
| <p><b>4.1.5</b></p> | <p>Laske eellahuse viaalil 5 minutit toatemperatuuril (kuni 25°C) seista ning kontrollige seejärel, kas lahus on homogeenne ja selge (vahutamine on normaalne ka 5 minuti möödumisel, kuna segu sisaldab polüsorbaat 80).</p> <p>Eellahus sisaldab dotsetakseeli 10 mg/ml ning tuleb infusioonilahuse valmistamiseks kohe ära kasutada. Siiski püsib eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus kuni 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (kuni 25°C).</p> |  |
|---------------------|--|---|

## 4.2 Infusioonilahuse valmistamine

|                     |  |   |
|---------------------|--|---|
| <p><b>4.2.1</b></p> | <p>Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte eellahuse viaali. Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust milligrammides, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstalde abil nõutav 10 mg/ml dotsetakseeli kontsentratsiooniga eellahuse kogus aseptiliselt vastavatest eellahuse viaalidest. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse jaoks on tarvis 14 ml dotsetakseeli eellahust.</p> |    |
| <p><b>4.2.2</b></p> | <p>Süstige vajalik eellahuse kogus 250 ml infusioonikotti või -pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 200 mg dotsetakseeli, kasutage suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.</p>   |   |
| <p><b>4.2.3</b></p> | <p>Segage infusioonilahus infusioonikotti või -pudelit käsitsi pööravate liigutustega.</p>   |  |
| <p><b>4.2.4</b></p> | <p>TAXOTERE infusioonilahus tuleb manustada patsiendile aseptiliselt intravenoosselt 4 tunni jooksul peale valmistamist ühetunnise infusioonina toatemperatuuril (kuni 25°C) ja normaalsetes valgustingimustes.</p>  |   |
| <p><b>4.2.5</b></p> | <p>Sarnaselt kõigi teiste parenteraalsete toodetega tuleb TAXOTERE eellahust ja infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning mitte kasutada lahuseid, mis sisaldavad setet.</p>   |  |

## 5. HÄVITAMINE

Kõik materjalid, mida on kasutatud lahustamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt kehtivatele standardprotseduuridele. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

Küsi oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### TAXOTERE 80 mg/2 ml kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks dotsetakseel

---

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist
3. Kuidas TAXOTERE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TAXOTERE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse**

Selle ravimi nimi on TAXOTERE. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile TAXOTERE rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib TAXOTERE't manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

#### **2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist**

##### **Ärge kasutage TAXOTERE't**

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või TAXOTERE mõne koostisosa suhtes.
- Kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- Kui teil on raske maksahaigus.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Iga kord enne ravi algust TAXOTERE'ga tuleb teil anda vereanalüüse veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on TAXOTERE manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne TAXOTERE manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasoonia, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast TAXOTERE manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärite turses või kaalutõus), mis võivad ilmned peale TAXOTERE infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

## **Muud ravimid ja TAXOTERE**

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, kuna TAXOTERE või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

TAXOTERE't EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest TAXOTERE võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest koheselt oma arsti informeerida.

Ravi ajal TAXOTERE'ga ei tohi te last rinnaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi TAXOTERE'ga, ei soovitata teil eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu ning on soovitatav küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust, sest dotsetakseel võib kahjustada meeste viljastamisvõimet.

## **Auto juhtimine ja masinatega töötamine**

Uuringuid mõju kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole teostatud.

## **3. Kuidas TAXOTERE't kasutada**

TAXOTERE't manustab teile tervishoiutöötaja.

### **Tavaline annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.



## Manustamismeetod ja manustamisviis

TAXOTERE't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

## Manustamissagedus

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist TAXOTERE'le. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses TAXOTERE ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu langus, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

TAXOTERE manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal või vad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Öelge neile otsekohe, kui täheldate endal mõnda ülaloetletud toimet.

TAXOTERE infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage oma arstile otsekohe
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu

- maitsetundlikkuse häirumine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, kõha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnäht, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamusel juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma),
- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- jämesoole, peensoole põletik; soole mulgustumine
- verehüübed.

**Teadmata esinemissagedus:**

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab kõha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina tursesest silmas (tsüstiline maakula ödeem),
- naatriumi sisalduse vähenemine teie veres.

**Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas TAXOTERE't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blisterpakendil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni“.

Mitte hoida temperatuuril üle 25°C või alla 2°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Eellahus tuleb infusioonilahuse valmistamise järgselt kohe ära kasutada. Siiski püsib eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus veel kuni 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (kuni 25°C).

Valmis infusioonilahus tuleb toatemperatuuril (kuni 25°C) ära kasutada 4 tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida TAXOTERE kontsentradi viaal sisaldab

- Toimeaine dotsetakseeli (trihüdraadina). Iga ml dotsetakseelilahust sisaldab 40 mg veevaba dotsetakseeli. Üks viaal sisaldab 80 mg/2 ml dotsetakseeli.
- Teised abiained on polüsorbaat 80 ja sidrunhape.

### Mida lahusti viaal sisaldab

13% (w/w) 95% etanooli süstevees.

### Kuidas TAXOTERE välja näeb ja pakendi sisu

TAXOTERE 80 mg/2 ml infusioonilahuse kontsentraat on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus.

Iga blisterkarp sisaldab:

- ühte üheannuselise kontsentradi viaali ja
- ühte üheannuselise lahusti viaali.

### Müügiloa hoidja

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Prantsusmaa

### Tootjad

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Ühendkuningriik  
või  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Malta**

Sanofi-Aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**France**

sanofi-aventis france  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: +39 02 393 91

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Lietuva**  
UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **KASUTUSJUHIS**

### **TAXOTERE 80 mg/2 ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAAT JA TAXOTERE LAHUSTI**

---

*On ülimalt oluline, et te enne TAXOTERE eellahuse või infusioonilahuse valmistamist käesolevad kasutusjuhised täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

#### **1. SPETSIFIKATSIOON**

TAXOTERE 80 mg/2 ml infusioonilahuse kontsentratsioon on läbipaistev viskoosne kollane kuni pruunikaskollane lahus, mis sisaldab 40 mg/ml (veevaba) dotsetakseeli polüsorbaat 80-s ja sidrunhappes. TAXOTERE lahusti on 13% w/w 95% etanoolilahus süstevees.

#### **2. PAKEND**

TAXOTERE't tarnitakse üheannuseliste viaalidena.

Iga karp sisaldab ühte TAXOTERE viaali (80 mg/2 ml) ja ühte viaali TAXOTERE lahustit blisterpakendis.

TAXOTERE viaale tuleb hoida temperatuuril 2°C...25°C valguse eest kaitstult.

TAXOTERE't ei tohi kasutada pärast karbil, blisterpakendil ja viaalil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

##### **2.1 TAXOTERE 80 mg/2 ml viaal**

- TAXOTERE 80 mg/2 ml viaal on läbipaistvast klaasist 15 ml viaal punase eemaldatava (flip-off) korgiga.
- TAXOTERE 80 mg/2 ml viaal sisaldab dotsetakseelilahust polüsorbaat 80-s kontsentratsiooniga 40 mg/ml.
- Iga TAXOTERE 80 mg/2 ml viaal sisaldab 2,0 ml 40 mg/ml dotsetakseelilahust polüsorbaat 80-s (täitemaht: 94,4 mg/2,36 ml). See maht on määratud kindlaks TAXOTERE väljatöötamise käigus, et kompenseerida vahutamise, seinte külge kleepumise ja nn "surnud mahu" tõttu tekkinud vedeliku kadu eellahuse valmistamisel (vt lõik 4). Lisamaht tagab, et TAXOTERE viaali sisu lahustamisel kogu kaasasoleva lahustiga tekib minimaalne eraldatav eellahuse maht 8 ml, milles sisaldub 10 mg/ml dotsetakseeli, vastates etiketil märgitud kogusele 80 mg/2 ml viaalis.

##### **2.2 Lahusti TAXOTERE 80 mg/2 ml viaali jaoks**

- TAXOTERE 80 mg/2 ml viaali lahusti on läbipaistvast klaasist 15 ml viaal läbipaistva värvitu eemaldatava (flip-off) korgiga.
- TAXOTERE lahusti sisaldab 13% w/w 95% etanoolilahust süstevees.
- Iga TAXOTERE 80 mg/2 ml viaali lahusti sisaldab 7,33 ml. Selline maht on määratud kindlaks vastavalt TAXOTERE 80 mg/2 ml viaali täitemahule. Kogu lahustiviaali sisu lisamine TAXOTERE 80 mg/2 ml viaalile tagab eellahuses dotsetakseeli kontsentratsiooniga 10 mg/ml.



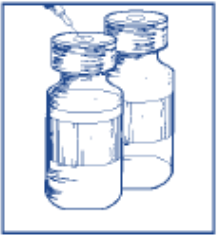

### 3. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS


TAXOTERE on kasvajatevastane aine, mille käsitlemisel ning lahuste valmistamisel tuleb sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega olla ettevaatlik ja tähelepanelik. Soovitatav on kasutada kindaid.

Kui TAXOTERE kontsentraat, eellahus või infusioonilahus satub nahale, tuleb see viivitamatult ning hoolikalt seebi ja veega maha pesta. Kui TAXOTERE kontsentraat, eellahus või infusioonilahus satub limaskestadele, tuleb see viivitamatult ja hoolikalt veega maha pesta.





### 4. ETTEVALMISTUSED INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

#### 4.1 TAXOTERE eellahuse (dotsetakseeli 10 mg/ml) valmistamine:

|              |  |   |
|--------------|--|---|
| <b>4.1.1</b> | Kui viaale säilitatakse külmkapis, võtke vajalik kogus TAXOTERE karpe välja ja laske neil 5 minutit toatemperatuuril (kuni 25°C) seista. |    |
| <b>4.1.2</b> | Tõmmake nõelaga süstla abil kogu TAXOTERE lahusti viaali sisu aseptiliselt süstlasse, seejuures osaliselt viaali kallutades.             |   |
| <b>4.1.3</b> | Süstige kogu süstla sisu vastavasse TAXOTERE viaali.   |  |
| <b>4.1.4</b> | Eemaldage süstal ja nõel ning segage eellahust käsitsi vähemalt 45 sekundit, viaali pidevalt ümber pöörates. Ärge loksutage.             |  |

|                     |  |   |
|---------------------|--|---|
| <p><b>4.1.5</b></p> | <p>Laske eellahuse viaalil 5 minutit toatemperatuuril (kuni 25°C) seista ning kontrollige seejärel, kas lahus on homogeenne ja selge (vahutamine on normaalne ka 5 minuti möödumisel, kuna segu sisaldab polüsorbaat 80).</p> <p>Eellahus sisaldab dotsetakseeli 10 mg/ml ning tuleb infusioonilahuse valmistamiseks kohe ära kasutada. Siiski püsib eellahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus kuni 8 tundi nii temperatuuril 2°C...8°C kui ka toatemperatuuril (kuni 25°C).</p> |  |
|---------------------|--|---|

## 4.2 Infusioonilahuse valmistamine

|                     |  |   |
|---------------------|--|---|
| <p><b>4.2.1</b></p> | <p>Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte eellahuse viaali. Arvestades patsiendi jaoks vajalikku annust milligrammides, tõmmake nõelaga varustatud gradueeritud süstalde abil nõutav 10 mg/ml dotsetakseeli kontsentratsiooniga eellahuse kogus aseptiliselt vastavatest eellahuse viaalidest. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse jaoks on tarvis 14 ml dotsetakseeli eellahust.</p> |    |
| <p><b>4.2.2</b></p> | <p>Süstige vajalik eellahuse kogus 250 ml infusioonikotti või -pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 200 mg dotsetakseeli, kasutage suurema mahuga infusioonialust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.</p>  |   |
| <p><b>4.2.3</b></p> | <p>Segage infusioonilahus infusioonikotti või -pudelit käsitsi pööravate liigutustega.</p>   |  |
| <p><b>4.2.4</b></p> | <p>TAXOTERE infusioonilahus tuleb manustada patsiendile aseptiliselt intravenoosselt 4 tunni jooksul peale valmistamist ühetunnise infusioonina toatemperatuuril (kuni 25°C) ja normaalsetes valgustingimustes.</p>  |   |
| <p><b>4.2.5</b></p> | <p>Sarnaselt kõigi teiste parenteraalsete toodetega tuleb TAXOTERE eellahust ja infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning mitte kasutada lahuseid, mis sisaldavad setet.</p>   |  |

## 5. HÄVITAMINE

Kõik materjalid, mida on kasutatud lahustamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt kehtivatele standardprotseduuridele. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.



Küsi oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **TAXOTERE 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel**

---

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist
3. Kuidas TAXOTERE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TAXOTERE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse**

Selle ravimi nimi on TAXOTERE. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile TAXOTERE rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib TAXOTERE't manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

#### **2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist**

##### **Ärge kasutage TAXOTERE't**

- kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või TAXOTERE mõne koostisosa suhtes.
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- kui teil on raske maksahaigus.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Iga kord enne ravi algust TAXOTERE'ga tuleb teil anda vereanalüüsi veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on TAXOTERE manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne TAXOTERE manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasooni, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast TAXOTERE manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärite turses või kaalutõus), mis võivad ilmned peale TAXOTERE infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

TAXOTERE sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile kui teil on sõltuvus alkoholist või maksakahjustus. Vaata ka lõik „TAXOTERE sisaldab etanooli (alkohol)“.

## **Muud ravimid ja TAXOTERE**

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, kuna TAXOTERE või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

TAXOTERE't EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest TAXOTERE võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest koheselt oma arsti informeerida.

Ravi ajal TAXOTERE'ga ei tohi te last rinnaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi TAXOTERE'ga, ei soovitata teil eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu ning on soovitatav küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust, sest dotsetakseel võib kahjustada meeste viljastamisvõimet.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Uuringuid autojuhtimise ja masinatega töötamise mõjule ei ole teostatud.

## **TAXOTERE sisaldab etanooli (alkohol).**

Ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 0,395 g (0,5 ml) viaalis, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile viaali kohta.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

Sellel tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### **3. Kuidas TAXOTERE't kasutada**

TAXOTERE't manustab teile tervishoiutöötaja.

#### **Tavaline annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

#### **Manustamismeetod ja manustamisviis**

TAXOTERE't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

#### **Manustamissagedus**

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist TAXOTERE'le. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik teised ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses TAXOTERE ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu langus, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

TAXOTERE manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal võivad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Õelge neile otsekohe, kui täheldate endal mõnda ülaloetletud toimet.

TAXOTERE infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage oma arstile otsekohe
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirimine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamusel juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma),
- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse
- jämesoole, peensoole põletik; soole mulgustumine

- verehüübed.

#### **Teadmata esinemissagedus:**

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega.
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina tursest silmas (tsüstiline maakula ödeem),
- naatriumi sisalduse vähenemine teie veres.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas TAXOTERE't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Avamise järgselt tuleb viaali sisu koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Infusioonikotti lisamise järgselt tuleb ravim kasutada koheselt. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel ning tavaliselt ei ole see kauem kui 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas infusiooniks kuluv üks tund.

Nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis on näidatud kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida TAXOTERE sisaldab**

- Toimeaine on dotsetakseel (trihüdraadina). Iga ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.
- Teised abiained on polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape.

**Kuidas TAXOTERE välja näeb ja pakendi sisu**

TAXOTERE infusioonilahuse kontsentraat on kahvatukollane või pruunikaskollane lahus.

Kontsentraat on saadaval 7 ml läbipaistvast, värvitust klaasist vialis, millel on roheline alumiiniumist sulgur ja roheline plastikust rebitav kate.

Pakendis on üks vial 1 ml kontsentraadiga (20 mg dotsetakseeli).

**Müügiloa hoidja**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Prantsusmaa

**Tootjad**

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Ühendkuningriik  
või  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa  
või  
Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Ungari

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Malta**

Sanofi-Aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: +39 02 393 91

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>



Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **TAXOTERE 20 mg/1ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTUSJUHIS**

---

*On oluline, et te enne TAXOTERE infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhise täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

### Soovitused ohutuks käsitlemiseks:

Dotsetakseel on kasvavavastane aine ja nii nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb neid käsitledes ja lahust valmistades olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui TAXOTERE kontsentraat või infusioonilahus puutub nahaga kokku, peske seda koheselt ja hoolikalt seebi ja veega. Kui see puutub kokku limaskestadega, peske seda koheselt ja hoolikalt veega.

### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

#### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentraat ja lahusti), koos antud ravimiga (TAXOTERE 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat, mis sisaldub ainult 1 viaalis).**

**TAXOTERE 20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentraadi viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentraadilahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati kalibreeritud süstlasse, mis sobib 21G nõelaga.

#### **TAXOTERE 20 mg/1 ml viaali dotsetakseeli kontsetratsioon on 20 mg/ml**

- Süstige ühe süstena (ühekorraga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsetratsiooni 0,74 mg/ml.
- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
- Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund).  
Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.  
Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb TAXOTERE infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

#### Hävitamine:

Kõik vahendid, mida kasutatakse lahjendamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt standardprotseduurile. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### TAXOTERE 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat dotsetakseel

---

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist
3. Kuidas TAXOTERE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TAXOTERE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse**

Selle ravimi nimi on TAXOTERE. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile TAXOTERE rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib TAXOTERE't manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5–fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5–fluorouratsiiliga.

#### **2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist**

##### **Ärge kasutage TAXOTERE't**

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või TAXOTERE mõne koostisosa suhtes.
- Kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- Kui teil on raske maksahaigus.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Iga kord enne ravi algust TAXOTERE'ga tuleb teil anda vereanalüüsi veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on TAXOTERE manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne TAXOTERE manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasoonia, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast TAXOTERE manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärite turses või kaalutõus), mis võivad ilmned peale TAXOTERE infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

TAXOTERE sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile kui teil on sõltuvus alkoholist või maksakahjustus. Vaata ka lõik „TAXOTERE sisaldab etanooli (alkohol)“.

## **Muud ravimid ja TAXOTERE**

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, kuna TAXOTERE või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

TAXOTERE't **EI TOHI** manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest TAXOTERE võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest koheselt oma arsti informeerida.

Ravi ajal TAXOTERE'ga ei tohi te last rinnaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi TAXOTERE'ga, ei soovitata teil eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu ning on soovitatav küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust, sest dotsetakseel võib kahjustada meeste viljastamisvõimet.

## **Auto juhtimine ja masinatega töötamine**

Uuringuid autojuhtimise ja masinatega töötamise mõjule ei ole teostatud.

## **TAXOTERE sisaldab etanooli (alkohol).**

Ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 1,58 g (2 ml) viaalis, mis vastab 40 ml õllele või 17 ml veinile viaali kohta.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **3. Kuidas TAXOTERE't kasutada**

TAXOTERE't manustab teile tervishoiutöötaja.

#### **Tavaline annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

#### **Manustamismeetod ja manustamisviis**

TAXOTERE't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

#### **Manustamissagedus**

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist TAXOTERE'le. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik teised ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses TAXOTERE ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu langus, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

TAXOTERE manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal või vad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Õelge neile otsekohe, kui täheldate endal mõnda ülalootletud toimet.

TAXOTERE infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage oma arstile otsekohe
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirimine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamusel juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma),
- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südame rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse

- jämesoole, peensoole põletik; soole mulgustumine
- verehüübed.

#### **Teadmata esinemissagedus:**

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega.
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina tursest silmas (tsüstiline maakula ödem),
- naatriumi sisalduse vähenemine teie veres.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas TAXOTERE't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Avamise järgselt tuleb viaali sisu koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Infusioonikotti lisamise järgselt tuleb ravim kasutada koheselt. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel ning tavaliselt ei ole see kauem kui 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas infusiooniks kuluv üks tund.

Nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsilist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis on näidatud kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida TAXOTERE sisaldab**

- Toimeaine on dotsetakseel (trihüdraadina). Iga ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 20 mg dotsetakseeli trihüdraadina.
- Teised abiained on polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape.

**Kuidas TAXOTERE välja näeb ja pakendi sisu**

TAXOTERE infusioonilahuse kontsentraat on kahvatukollane või pruunikaskollane lahus. Kontsentraat on saadaval 7 ml läbipaistvast, värvitust klaasist vialis, millel on punakas-roosa alumiiniumist sulgur ja punakasviolette plastikust rebitav kate.

Pakendis on üks vial 4 ml kontsentraadiga (80 mg dotsetakseeli).

**Müügiloa hoidja**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Prantsusmaa

**Tootjad**

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Ühendkuningriik  
või  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa  
või  
Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Ungari

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Malta**

Sanofi-Aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: +39 02 393 91

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>



Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **TAXOTERE 80 mg/4 ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTUSJUHIS**

---

*On oluline, et te enne TAXOTERE infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhise täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

### Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Dotsetakseel on kasvajakavastane aine ja nii nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb neid käsitledes ja lahust valmistades olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui TAXOTERE kontsentratsioon või infusioonilahus puutub nahaga kokku, peske seda koheselt ja hoolikalt seebi ja veega. Kui see puutub kokku limaskestadega, peske seda koheselt ja hoolikalt veega.

### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

#### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentratsioon ja lahusti), koos antud ravimiga (TAXOTERE 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mis sisaldub ainult 1 viaalis).**

**TAXOTERE 80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentratsioon ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentratsiooni viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentratsioonilahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentratsiooni kalibreeritud süstlasse, mis sobib 21G nõelaga.

**TAXOTERE 80 mg/4 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

- Süstige ühe süstena (ühekorruga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.
- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
- Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund).  
Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.  
Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb TAXOTERE infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

### Hävitamine:

Kõik vahendid, mida kasutatakse lahjendamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt standardprotseduurile. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### TAXOTERE 160 mg/8 ml kontsentraat ja lahusti infusioonilahuse jaoks dotsetakseel

---

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist
3. Kuidas TAXOTERE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TAXOTERE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim TAXOTERE ja milleks seda kasutatakse**

Selle ravimi nimi on TAXOTERE. Selle toimeaine on dotsetakseel. Dotsetakseel on jugapuu okastest saadav aine.

Dotsetakseel kuulub taksoidideks nimetatavate kasvajavastaste ravimite gruppi.

Teie arst määras teile TAXOTERE rinnanäärme vähi, kopsuvähi erivormi (mitteväikerakk-kopsuvähk), eesnäärmevähi, maovähi või pea ja kaelapiirkonna vähi raviks:

- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda, kombinatsioonis doksorubitsiiniga, kombinatsioonis trastuzumabiga või kombinatsioonis kapetsitabiiniga.
- Varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral, mis on või ei ole levinud lümfisõlmedesse, võib TAXOTERE't manustada kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.
- Kopsuvähi raviks võib TAXOTERE't manustada kas üksinda või kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Eesnäärmevähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.
- Metastaseerunud maovähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.
- Pea ja kaelapiirkonna vähi raviks manustatakse TAXOTERE't kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga.

#### **2. Mida on vaja teada enne TAXOTERE kasutamist**

##### **Ärge kasutage TAXOTERE't**

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) dotsetakseeli või TAXOTERE mõne koostisosa suhtes.
- Kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal.
- Kui teil on raske maksahaigus.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Iga kord enne ravi algust TAXOTERE'ga tuleb teil anda vereanalüüsi veendumaks, et teie vererakkude hulk ja maksafunktsioon on TAXOTERE manustamiseks piisavad. Vere valgelibledega seotud häirete korral võite kogeda kaasnevat palavikku või infektsioone.

Kui teil tekivad nägemishäired, teavitage sellest oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Nägemishäirete, eriti hägusa nägemise korral, tuleb koheselt uurida teie silmi ja nägemisteravust.

Kui teil tekivad ägedad kopsuprobleemid või need süvenevad (palavik, õhupuudus või köha), peate sellest viivitamatult teavitama oma arsti, haiglaapteekrit või meditsiiniõde. Teie arst võib viivitamatult peatada teie ravi.

Üks päev enne TAXOTERE manustamist palutakse teil ettevalmistava ravina võtta suukaudseid kortikosteroide, nt deksametasoonia, ning jätkata nende võtmist ühe või kahe päeva jooksul pärast TAXOTERE manustamist, vähendamaks teatud kõrvaltoimeid, eriti allergilisi reaktsioone ja vedelikupeetust (väljendub käte, jalalabade ja säärite turses või kaalutõus), mis võivad ilmned peale TAXOTERE infusiooni.

Ravi ajal võidakse teile manustada teisi ravimeid, mis aitavad säilitada vererakkude arvu.

TAXOTERE sisaldab alkoholi. Rääkige oma arstile kui teil on sõltuvus alkoholist või maksakahjustus. Vaata ka lõik „TAXOTERE sisaldab etanooli (alkohol)“.

## **Muud ravimid ja TAXOTERE**

Palun informeerige oma arsti või haiglaapteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on vajalik, kuna TAXOTERE või teised ravimid ei pruugi toimida ootuspäraselt ning teil on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Enne mistahes ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

TAXOTERE't EI TOHI manustada, kui te olete rase, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Ravi ajal ei tohi te rasestuda ja te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, sest TAXOTERE võib kahjustada sündimata last. Kui rasestute ravi ajal, tuleb teil sellest koheselt oma arsti informeerida.

Ravi ajal TAXOTERE'ga ei tohi te last rinnaga toita.

Kui te olete mees, kes saab ravi TAXOTERE'ga, ei soovitata teil eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu ning on soovitatav küsida nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi algust, sest dotsetakseel võib kahjustada meeste viljastamisvõimet.

## **Auto juhtimine ja masinatega töötamine**

Uuringuid autojuhtimise ja masinatega töötamise mõjule ei ole teostatud.

## **TAXOTERE sisaldab etanooli (alkohol).**

Ravim sisaldab 50 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 3,16 g (4 ml) viaalis, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile viaali kohta.

Kahjulik alkoholismiprobleemiga isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **3. Kuidas TAXOTERE't kasutada**

TAXOTERE't manustab teile tervishoiutöötaja.

#### **Tavaline annus**

Annus sõltub teie kehakaalust ja organismi üldseisundist. Teie raviarst arvestab välja teie keha pindala ruutmeetrites (m<sup>2</sup>) ning määrab kindlaks teile vajaliku annuse.

#### **Manustamismeetod ja manustamisviis**

TAXOTERE't manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt). Infusioon kestab umbes tund aega, mille vältel viibite haiglas.

#### **Manustamissagedus**

Reeglina peaksite saama ühe infusiooni iga 3 nädala järel.

Teie arst võib muuta ravimi annust ja annustamissagedust sõltuvalt teie vereanalüüside tulemustest, organismi üldseisundist ja reaktsioonist TAXOTERE'le. Eriti teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, haavandid suus, tuimus- või torkimistunne ja palavik, ning andke talle oma vereanalüüside tulemused. See informatsioon võimaldab arstil otsustada annuse muutmise vajalikkuse üle. Kui teil tekib selle ravimi edasise kasutamise suhtes küsimusi, siis pöörduge palun oma raviarsti või haiglaapteekri poole.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie raviarst arutab need teiega läbi ning selgitab ravi potentsiaalseid ohte ja saadavat kasu.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati seoses TAXOTERE ainuraviga olid: vere puna- ja valgeliblede arvu langus, kiilanemine, iiveldus, oksendamine, haavandid suus, kõhulahtisus ja väsimus.

TAXOTERE manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega võivad kõrvaltoimed olla tõsisemad.

Haiglas toimuva infusiooni ajal või vad tekkida alljärgnevad allergilised reaktsioonid (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- punetus, nahareaktsioonid, sügelus
- pigistustunne rinnus, hingamisraskus
- palavik või külmavärinad
- seljavalu
- madal vererõhk.

Võivad tekkida tõsisemad reaktsioonid.

Haiglapersonal jälgib hoolikalt teie seisundit ravi ajal. Öelge neile otsekohe, kui täheldate endal mõnda ülalootletud toimet.

TAXOTERE infusioonide vahelisel ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus võib varieeruda sõltuvalt manustatud ravimite kombinatsioonist:

**Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus (aneemia), valgete vereliblede arvu (on olulised infektsiooni vastu võitlemisel) ja vereliistakute arvu langus
- palavik; kui see tekib, teatage oma arstile otsekohe
- ülalkirjeldatud allergilised reaktsioonid
- isutus (anoreksia)
- insomnia
- tuimus või torkimistunne või valu lihastes ja liigestes
- peavalu
- maitsetundlikkuse häirimine
- silmapõletik või suurenenud pisaravool silmist
- lümfiringe häirumisest tingitud turse
- hingamisraskus
- voolus ninast, kurgu ja nina põletik, köha
- ninaverejooks
- haavandid suus
- mao ärritusnähud, k.a. iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, kõhukinnisus
- kõhuvalu
- seedehäire
- juuste väljalangemine (enamusel juhtudest peaks normaalne juuksekasv taastuma),
- peopesade ja jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist (võib tekkida ka kätel, näol ja kehal)
- küünte värvuse muutus, küüned võivad irduda
- lihaste valu või valulikkus, seljavalu või luuvalu
- menstruaalperioodi muutus või lakkamine
- käte, jalgade, jalalabade higistamine
- väsimus või gripilaadsed sümptomid
- kehakaalu tõus või langus.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- suuõõne kandidoos
- dehüdratatsioon
- peapööritus
- vaegkuulmine
- vererõhu langus, ebaregulaarne või kiire südamete rütm
- südamepuudulikkus
- ösofagiit
- suukuivus
- raskendatud või valulik neelamine
- verejooks
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (millest tulenevalt vajadus teha regulaarseid vereanalüüse).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- minestamine
- nahareaktsioon süstekohas, flebiit (veenipõletik) või turse

- jämesoole, peensoole põletik; soole mulgustumine
- verehüübed.

#### **Teadmata esinemissagedus:**

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab kõha ja hingamisraskust; kopsupõletik võib tekkida ka siis, kui dotsetakseeli kasutatakse koos kiiritusraviga),
- pneumoonia (kopsupõletik),
- kopsufibroos (kopsukoe armistumine ja tihkestumine koos õhupuudusega.
- hägune nägemine, mis on tingitud reetina tursest silmas (tsüstiline maakula ödeem),
- naatriumi sisalduse vähenemine teie veres.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haiglaapteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas TAXOTERE't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blisterpakendil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte hoida temperatuuril üle 25°C või alla 2°C.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Avamise järgselt tuleb viaali sisu koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Infusioonikotti lisamise järgselt tuleb ravim kasutada koheselt. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel ning tavaliselt ei ole see kauem kui 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, sealhulgas infusiooniks kuluv üks tund.

Nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsilist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis on näidatud kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida TAXOTERE kontsentradi viaal sisaldab**

- Toimeaine dotsetakseel (trihüdraadina). Iga ml infusioonilahuse kontsentradi sisaldab 20 mg dotsetakseeltrihüdraati.
- Teised abiained on polüsorbaat 80, veevaba etanool ja sidrunhape.

**Kuidas TAXOTERE välja näeb ja pakendi sisu**

TAXOTERE infusioonilahuse kontsentraat on helekollane või pruunikaskollane lahus.

Kontsentraat on saadaval 15 ml läbipaistvast, värvitust klaasist viaalis, millel on sinine alumiiniumist sulgur ja sinine plastikust rebitav kate.

Pakendis on üks viaal 8 ml kontsentraadiga (160 mg dotsetakseeli).

**Müügiloa hoidja**

Aventis Pharma S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92165 Antony Cedex  
Prantsusmaa

**Tootjad**

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Ühendkuningriik  
või  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Saksamaa  
või  
Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Ungari

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Malta**

Sanofi-Aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis france  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: +39 02 393 91

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>



Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

## **TAXOTERE 160 mg/8ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI KASUTUSJUHIS**

---

*On oluline, et te enne TAXOTERE infusioonilahuse valmistamist käesoleva kasutusjuhise täies mahus hoolikalt läbi loeksite.*

### Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Dotsetakseel on kasvajakavastane aine ja nii nagu teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb neid käsitledes ja lahust valmistades olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui TAXOTERE kontsentratsioon või infusioonilahus puutub nahaga kokku, peske seda koheselt ja hoolikalt seebi ja veega. Kui see puutub kokku limaskestadega, peske seda koheselt ja hoolikalt veega.

### Ettevalmistus intravenoosseks manustamiseks

#### Infusioonilahuse valmistamine

**ÄRGE kasutage teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mis koosnevad 2 viaalist (kontsentratsioon ja lahusti), koos antud ravimiga (TAXOTERE 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, mis sisaldub ainult 1 viaalis).**

**TAXOTERE 160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsioon ei vaja lahustiga lahjendamist ja on valmislahus infusioonilahusele lisamiseks.**

- Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja avamise järgselt tuleb koheselt kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib tarvis minna rohkem kui ühte infusioonilahuse kontsentratsiooni viaali. Näiteks 140 mg dotsetakseeli annuse saamiseks on vaja 7 ml dotsetakseeli kontsentratsioonilahust.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus infusioonilahuse kontsentratsiooni kalibreeritud süstlasse, mis sobib 21G nõelaga.

**TAXOTERE 160 mg/8 ml viaali dotsetakseeli kontsentratsioon on 20 mg/ml**

- Süstige ühe süstena (ühekorruga) 250 ml infusioonikotti või pudelisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Kui vajalik annus ületab 190 mg dotsetakseeli, tuleb kasutada suurema mahuga infusioonilahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.
- Segage infusioonikotti või pudelit seda käsitsi raputades.
- Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahustamine/lahjendamine teostada kontrollitud ja aseptilistes tingimustes ning infusioonilahus tuleb koheselt ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, on kasutusele võetuna selle säilitamisaeg ja tingimused kasutaja vastutusel. Nõuetekohaselt infusioonikotti lisatuna on dotsetakseeli infusioonilahus stabiilne kuni 6 tundi, säilitatuna temperatuuril kuni 25°C. See tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul (sealhulgas veenisiseseks infusiooniks kuluv üks tund). Lisaks on näidatud nõuetekohaselt valmistatud infusioonilahuse kasutusaegset füüsikalist ja keemilist stabiilsust mitte-PVC kotis kuni 48 tundi, säilitatuna temperatuuril 2°C...8°C. Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu võib see aja jooksul kristalliseeruda. Kristallide tekke korral ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.
- Sarnaselt kõigi teiste parenteraalselt kasutatavate ravimitega tuleb TAXOTERE infusioonilahust hinnata visuaalselt enne kasutamist ning setet sisaldavaid lahuseid mitte kasutada.

### Hävitamine:

Kõik vahendid, mida kasutatakse lahjendamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt standardprotseduurile. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.