

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Orion 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Docetaxel Orion 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Docetaxel Orion 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg (vedetöntä) dosetakselia.

Docetaxel Orion 20 mg/1 ml: Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg dosetakselia.
Docetaxel Orion 80 mg/4 ml: Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 80 mg dosetakselia.
Docetaxel Orion 160 mg/8 ml: Yksi 8 ml:n injektiopullo sisältää 160 mg dosetakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Docetaxel Orion 20 mg/1 ml: Yksi injektiopullo konsentraattia sisältää 0,5 ml vedetöntä etanolia (395 mg).
Docetaxel Orion 80 mg/4 ml: Yksi injektiopullo konsentraattia sisältää 2 ml vedetöntä etanolia (1,58 g).
Docetaxel Orion 160 mg/8 ml: Yksi injektiopullo konsentraattia sisältää 4 ml vedetöntä etanolia (3,16 g).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Konsentraatti on vaaleankeltainen tai rusehtavankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Docetaxel Orion yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden liitännäishoidoksi, jotka sairastavat

- leikattavissa olevaa, paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyttä rintasyöpää
- leikattavissa olevaa rintasyöpää, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin.

Liitännäishoito niiden leikattavissa olevien potilaiden kohdalla, joiden rintasyöpä, ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, tulisi rajoittaa vain tapauksiin, joihin kemoterapia soveltuu varhaisvaiheen rintasyövän ensisijaista hoitoa koskevien kansainvälisten vakiintuneiden kriteerien mukaan (ks. kohta 5.1).

Docetaxel Orion yhdistelmänä doksorubisiin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa tähän sairauteen.

Docetaxel Orion monoterapia on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa rintasyöpää ja joilla aikaisempi hoito solunsalpaajilla ei ole tehonnut. Aiempaan syövän kemoterapiaan on pitänyt kuulua antrasykliini tai alkyloiva aine.

Docetaxel Orion yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa rintasyöpää, johon solunsalpaajahoito ei ole tehonnut. Aiempaan hoitoon on pitänyt kuulua antrasykliini.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Docetaxel Orion on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastasoinut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, kun syövän kemoterapia ei ole tehonnut.

Docetaxel Orion yhdistelmänä sisplatiinin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa ei-pienisoluisista keuhkosityöpää, jota ei voida leikata, ja joita ei ole aikaisemmin hoidettu syövän kemoterapialla tässä taudin vaiheessa.

Eturauhassyöpä

Docetaxel Orion yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu hormoneille resistentin metastasoineen eturauhassyövän hoitoon.

Mahalaukun adenokarsinooma

Docetaxel Orion yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat mahalaukun metastasoivaa adenokarsinoomaa, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, ja jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin.

Pään ja kaulan alueen syöpä

Docetaxel Orion yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa on tarkoitettu paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän induktiohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Dosetakseli tulee antaa solunsalpaajäläkityksen antoon erikoistuneissa yksiköissä ja syöpäläkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 6.6).

Annostus

Suositusannos

Rintasyövässä, ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä, mahalaukun syövässä sekä pään ja kaulan alueen syövässä voidaan esiläkityksenä käyttää kortikosteroidia suun kautta, kuten deksametasonia 16 mg/vrk (esim. 8 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) 3 päivää alkaen 1 päivä ennen dosetakselin antamista, ellei kontraindisoitu (ks. kohta 4.4). Profylaktisesti voidaan käyttää G-CSF:ää luuydintoksisuuden riskin vähentämiseksi.

Eturauhassyövässä, annettaessa samanaikaisesti prednisonia tai prednisolonia, suositeltu esiläkityksen annostelu on 8 mg deksametasonia suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.4).

Dosetakseli annetaan 1 tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin liittänehoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin kuluttua doksorubiiniin 50 mg/m² ja syklofosamidin 500 mg/m² antamisesta joka 3. viikko 6 syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös Annoksen muuttaminen hoidon aikana). Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa yksinään käytettynä suositeltu dosetakseliannos on

100 mg/m². Ensilinjan hoidossa yhdistelmänä doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m².

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² joka 3. viikko kapesitabiiniannoksen ollessa 1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen seuraa 1 viikon tauko. Kapesitabiini-tabletit otetaan 30 minuutin kuluessa ruokailun jälkeen. Kapesitabiiniannos lasketaan kehon pinta-alan mukaan (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto).

Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien ei-pienisoluisesta keuhkosityöpää sairastavien potilaiden suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m², jota seuraa välittömästi sisplatiini 75 mg/m² 30–60 minuutin kuluessa. Platinapohjaisen kemoterapian epäonnistumisen jälkeen suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² monoterapiana.

Eturauhassyöpä

Suosittu annos dosetakselia on 75 mg/m². Prednisonia tai prednisolonia annetaan 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta yhtäjaksoisesti (ks. kohta 5.1).

Mahalaukun adenokarsinoma

Suosittu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1–3 tunnin infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä annettuna 24 tunnin infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko. Potilaiden tulee saada antiemeettejä esilääkityksenä ja riittävä nesteytys ennen sisplatiinin annostelua. G-CSF:ää tulee käyttää profylaktisesti hematologisen toksisuuden vähentämiseksi (ks. myös Annoksen muuttaminen hoidon aikana).

Pään ja kaulan alueen syöpä

Potilaille tulee antaa esilääkityksenä antiemeettejä ja riittävä nesteytys (ennen sisplatiinihoitoa ja sen jälkeen). G-CSF:ää voidaan käyttää profylaktisesti hematologisen toksisuuden vähentämiseksi. Kaikki tutkimusten TAX 323- ja TAX 324-dosetakselia sisältäviin ryhmiin kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tämä hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)
Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan ensin 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin – 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 1 000 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona päivien 1–4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 sykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosten muuttaminen: ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaille silloin, kun neutrofiilimäärä on $\geq 1\,500$ solua/mm³. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoitoon aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m² 75 mg:aan/m² ja/tai 75 mg:sta/m²

60 mg:aan/m². Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita vielä annostuksella 60 mg/m², hoito on keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

Primääriä G-CSF profylaksiaa tulisi harkita potilaille, jotka saavat rintasyövän liitännäishoitona dosetakselia, doksorubisiinia ja syklofosfamidia (TAC). Potilaille, jotka saavat kuumeisen neutropenian ja/tai neutropeenisen infektion, dosetakseliannosta tulee pienentää 60 mg:aan/m² kaikissa myöhemmissä sykleissä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaille, joille kehittyy gradus 3 tai 4 stomatiitti, tulee annosta pienentää 60 mg:aan/m².

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Potilaiden, joiden dosetakselin aloitusannos on ollut 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiinin kanssa ja joiden verihiutaleiden määrä alimmillaan on ollut edellisen hoitokuurin aikana < 25 000 solua/mm³, tai potilaiden, joilla esiintyy kuumeinen neutropenia tai jotakin vakavaa ei-hematologista toksisuutta, seuraavien syklien dosetakseliannos on pienennettävä 65 mg:aan/m². Sisplatiinin annoksen pienentämisen osalta ks. vastaava valmisteyhteenveto.

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset: ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli-/kapesitabiinihoitoon asti, älä aloita hoitoa ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi. Jatka hoitoa 100 %:lla aloitusannoksella.
- Jos potilaalle ilmenee toisen kerran gradus 2 toksisuus tai ensimmäisen kerran gradus 3 toksisuus missä tahansa hoitosyklin vaiheessa, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi, ja sitten jatka hoitoa dosetakseliannoksella 55 mg/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai gradus 4 toksisuuden ilmetessä, keskeytä dosetakseliannos.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Mikäli G-CSF:n käytöstä huolimatta esiintyy kuumeista neutropeniaa, pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenista infektiota, dosetakseliannos tulee pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Mikäli myöhemmin esiintyy komplisoitunutta neutropeniaa, tulee dosetakseliannos pienentää 60:stä 45 mg:aan/m². Gradus 4 trombosytopeniassa tulee dosetakseliannos pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Potilaita ei pidä hoitaa uudelleen dosetakselilla seuraavilla hoitajaksoilla, ennen kuin neutrofiilimäärät ovat korjaantuneet tasolle > 1 500 solua/mm³ ja verihiutaleet ovat korjaantuneet tasolle > 100 000 solua/mm³. Keskeytä hoito, jos näitä toksisuuksia esiintyy (ks. kohta 4.4).

Suosittelut annosmuutokset toksisuudessa potilailla, joita hoidetaan dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin (5-FU):

Toksisuus	Annoksen muuttaminen
Ripuli, gradus 3	Ensimmäinen kerta: pienennä 5-FU-annosta 20 %:lla. Toinen kerta: pienennä sitten dosetakseliannosta 20 %:lla.
Ripuli, gradus 4	Ensimmäinen kerta: pienennä dosetakseli- ja 5-FU-annoksia 20 %:lla. Toinen kerta: keskeytä hoito.
Stomatiitti/mukosiitti, gradus 3	Ensimmäinen kerta: pienennä 5-FU-annosta 20 %:lla. Toinen kerta: keskeytä ainoastaan 5-FU, kaikissa seuraavissa hoitajaksoissa. Kolmas episodi: pienennä dosetakseliannosta 20 %:lla.
Stomatiitti/mukosiitti, gradus 4	Ensimmäinen kerta: keskeytä ainoastaan 5-FU, kaikissa seuraavissa hoitajaksoissa. Toinen kerta: pienennä dosetakseliannosta 20 %:lla.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiiliin annoksen muuttaminen, ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

SCCHN rekisteröintitutkimuksissa potilaille, joille kehittyi komplisoitunut neutropenia (mukaan lukien pitkittynyt neutropenia, kuumeinen neutropenia tai infektio), suositeltiin G-CSF:n käyttöä ennalta ehkäisevästi (esim. päivinä 6–15), kaikissa seuraavissa sykleissä.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintapotilaat

Dosetakseli 100 mg/m²-monoterapiasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella potilailla, joilla sekä transaminaasiarvot (ALAT ja/tai ASAT) ovat yli 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa (ULN) korkeammalla että alkalinen fosfataasi on yli 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilailla, joilla seerumin bilirubiini on normaaliarvojen ylärajaa suurempi ja/tai ALAT- ja ASAT-arvot yli 3,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla sekä alkalinen fosfataasi on yli 6 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi, dosetakseliannoksen alentamista ei voida suositella eikä dosetakselia tule käyttää, ellei se ole ehdottomasti aiheellista.

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinomapotilaita yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN sekä alkalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x ULN; näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakselia pidä käyttää, ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Saatavilla ei ole tietoja maksan vajaatoimintapotilaista, jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoidoissa muissa käyttöaiheissa.

Pediatriset potilaat

Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä osoitettu lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla.

Dosetakselin käyttö pediatrisille potilaille ei ole relevanttia rintasyövässä, ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä, eturauhassyövässä, mahalaukun karsinoomassa eikä pään ja kaulan alueen syövässä, lukuun ottamatta tyyppiä II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokinetiikan perusteella iäkkäitä varten ei ole erityisiä käyttöohjeita.

Yhdistelmänä kapesitabiiniin kanssa 60-vuotiaille tai vanhemmille suositellaan kapesitabiiniin aloitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (ks. kapesitabiiniin valmisteyhteenveto).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dosetakselia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilien perustaso on < 1 500 solua/mm³.

Dosetakselia ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Huomioi vasta-aiheet myös lääkkeille, joita käytetään dosetakselin kanssa yhdistelmähoitona.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rinta- ja ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä oraalista kortikosteroidista koostuva esilääkitys, kuten deksametasoni 16 mg/päivä (esim. 8 mg 2 kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan aloitettuna päivää ennen dosetakselin antoa, ellei se ole vasta-aiheinen, voi vähentää nesteretention insidenssiä ja vaikeusastetta samoin kuin yliherkkyysreaktioiden vaikeusastetta. Eturauhassyövässä esilääkitys on 8 mg deksametasonia suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.2).

Hematologia

Neutropenia on yleisin dosetakseliiniin liittyvä haittavaikutus. Neutrofiilien pohjalukema on esiintynyt keskimäärin 7. hoitopäivän kohdalla, mutta aikaväli saattaa olla lyhyempi jo aiemmin runsaasti lääkityillä potilailla. Täydellistä verenkuvaa tulee seurata säännöllisesti kaikilla dosetakseliinihoitoa saavilla potilailla. Potilaita tulee hoitaa uudelleen dosetakselilla silloin, kun neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle $\geq 1\,500$ solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

Vaikean neutropenian sattuessa (< 500 solua/mm³ seitsemän päivää tai kauemmin) dosetakseliinihoidon aikana, suositellaan annoksen pienentämistä jäljellä olevien hoitoperiodien ajaksi tai asiaankuuluvien symptomaattisten hoitotoimenpiteiden käyttöä (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joita oli hoidettu dosetakselilla yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (TCF), kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisia infektioita esiintyi vähemmän, kun potilaat saivat profylaktisesti G-CSF:ää. TCF:llä hoidettujen potilaiden tulee saada profylaktisesti G-CSF:ää komplisoidun neutropenian riskin pienentämiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). TCF:ää saavia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilailla, joita oli hoidettu dosetakselilla yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (TAC), kuumeista neutropeniaa ja/tai neutropeenisia infektioita esiintyi vähemmän, kun potilaat saivat primääriin G-CSF profylaksian. Primääriä G-CSF profylaksiaa tulisi harkita potilaille, jotka saavat liitännäishoitona TAC-hoitoa rintasyöpään komplisoidun neutropenian riskin pienentämiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). TAC-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Ruoansulatuskanavan haitat

Varovaisuutta suositellaan niiden potilaiden kohdalla, joilla on neutropenia, koska etenkin heillä on riski saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita. Siitä huolimatta, että suurin osa tapauksista ilmenee ensimmäisen tai toisen dosetakseliini sisältävän hoitosyklin aikana, enterokoliitti voi kehittyä milloin tahansa ja se voi johtaa kuolemaan jo ensimmäisenä päivänä oireiden alkamisesta. Potilaita on seurattava tarkasti vakavan ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden varhaisten oireiden varalta (ks. kohdat 4.2, 4.4 Hematologia, ja 4.8).

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireiden havaitsemiseksi potilasta tulee tarkkailla tiiviisti, varsinkin ensimmäisen ja toisen dosetakseliini-infuusion aikana. Yliherkkyysoireita saattaa esiintyä muutaman minuutin kuluessa dosetakseliini-infuusion aloittamisesta, tämän vuoksi hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Mikäli yliherkkyysoireita esiintyy, lievät oireet, kuten punoitus tai paikalliset ihoreaktiot eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Vaikeat reaktiot, kuten voimakas hypotensio, bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punoitus, vaativat kuitenkin välitöntä dosetakseliini-infuusion keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Potilaita, joille on kehittynyt vaikeita yliherkkyysoireita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla. Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysoireiden paklitakselistasta, voi olla riski saada yliherkkyysoireet dosetakselistasta, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyysoireet. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakseliinihoidon aloituksen aikana.

Ihoreaktiot

Raajoihin paikallistunutta ihon punoitusta (kämmenet ja jalkapohjat), joihin liittyy turvotusta ja jota seuraa hilseily, on havaittu. Vaikeita oireita, kuten eruptioita, joita on seurannut hilseily ja jotka johtivat dosetakseliinihoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen, on raportoitu (ks. kohta 4.2).

Nesteretentio

Potilaita on tarkkailtava tiiviisti, jos heillä esiintyy vaikeaa nesteretenttiota, kuten nesteen kerääntymistä pleuraonteloon ja perikardiumiin ja askitesta.

Hengityselimet

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista pneumoniam/pneumoniittia, interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkofibroosia ja hengityksen vajaatoimintaa on ilmoitettu ja ne voivat liittyä kuolemantapauksiin. Sädepneumoniittitapauksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet samaan aikaan sädehoitoa.

Jos uusia keuhko-oireita ilmenee tai olemassa olevat pahenevat, potilasta on seurattava huolellisesti, tutkittava välittömästi ja hoidettava asianmukaisesti. Dosetakselihoidon keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoidon varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoidon jatkamisen hyöty on arvioitava huolellisesti.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dosetakseli 100 mg/m² monoterapialla hoidettujen potilaiden vaara saada vaikeita haittavaikutuksia on kasvanut, jos heidän seerumin transaminaasiarvonsa (ALAT ja/tai ASAT) ovat 1,5 ja samanaikaisesti alkalinen fosfataasinsa (AFOS) 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempia. Näitä vaikeita haittavaikutuksia ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemat mukaan lukien sepsis, mahdolliset kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot sekä kuumeinen neutropenia, infektiot, trombosytopenia, stomatiitti ja astenia. Dosetakselin suositeltu annos on sen vuoksi 75 mg/m² potilailla, joiden maksan toimintakokeet (LFT) ovat kohonneet. Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja jokaisen hoitojakson edellä (ks. kohta 4.2).

Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on > 3,5 x ULN ja samanaikaisesti seerumin alkalinen fosfataasi > 6 x ULN, pienennettyä annostusta ei voida suositella, eikä dosetakselia pidä käyttää näillä potilailla muutoin kuin ehdottoman pakottavissa indikaatioissa.

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinoomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN sekä alkalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x UNL; näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakselia pidä käyttää, ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa ja jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoitoon muissa käyttöaiheissa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

Vakavan perifeerisen neurotoksisuuden kehittyminen edellyttää annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Sydäntoksisuus

Sydämen vajaatoimintaa on todettu dosetakselia yhdessä trastutsumabin kanssa saaneilla potilailla, erityisesti, jos sitä on edeltänyt antrasykliinejä (doksorubisiini tai epirubisiini) sisältävä solunsalpaajahoido. Vajaatoiminta saattaa olla kohtalaista tai vaikeaa ja siihen on liittynyt kuolemantapauksia (ks. kohta 4.8).

Potilaille, joille harkitaan dosetakselihoitoa yhdessä trastutsumabin kanssa, tulee tehdä lähtötilanteessa sydämen toiminnan arvio. Sydämen toimintaa tulee seurata hoidon aikana (esim. joka 3. kuukausi), jotta voidaan helpommin löytää ne potilaat, joille saattaa kehittyä sydämen toiminnan häiriöitä. Katso tarkemmat tiedot trastutsumabin valmisteyhteenvedosta.

Kammioperäisiä rytmihäiriöitä mukaan lukien kammiotakykardiaa (joskus kuolemaan johtanutta) on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu doksorubisiinia, 5-fluorourasiilia ja/tai syklofosfamidia sisältävällä dosetakseliyhdistelmähoidolla (ks. kohta 4.8).

Suosittelaa sydämen lähtötilanteen arviointia.

Silmät

Rakkulaista makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen dosetakselihoitoa saaneilla potilailla. Potilaalle on tehtävä nopeasti täydellinen oftalmologinen tutkimus, jos hänen näkönsä heikkenee. Jos rakkulainen makulaturvotus diagnosoidaan, dosetakselihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

Muut

Sekä miesten että naisten on käytettävä raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja miesten hoidon päättymistä seuraavien vähintään 6 kuukauden ajan (ks. kohta 4.6).

Dosetakselin ja voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, klaritromysiinin, indinaviirin, nefatsodonin, nelfinaviirin, ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin ja vorikonatsolin) samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Greipin (hedelmän tai mehun) käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Rintasyövän liittämissä hoitoa koskevat muut varoitukset

Komplisoitunut neutropenia

Potilaille, joilla esiintyy komplisoitunut neutropenia (pitkittynyt neutropenia, kuumeinen neutropenia tai infektio), tulee harkita G-CSF:n käyttöä ja annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan haitat

Oireet, kuten alkava vatsakipu ja arkuus, kuume ja ripuli, joihin liittyy tai ei liity neutropenia, saattavat olla ruoansulatuskanavaan liittyvän vakavan toksisuuden varhaisia merkkejä ja ne tulee arvioida ja hoitaa asianmukaisesti.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF)

Potilaita tulee tarkkailla sydämen vajaatoiminnan oireiden osalta hoidon aikana sekä seurantajakson ajan. Imusolmukkeisiin levinneeseen rintasyöpään TAC-hoitoa saaneilla potilailla on suurempi riski saada sydämen vajaatoiminta ensimmäisen vuoden aikana hoidon jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Leukemia

Dosetaksi-, doksorubisiini- ja syklofosfamidihoitoa (TAC) saaneilla potilailla myöhästyneen myelodysplasian tai myeloidisen leukemian riski vaatii hematologista seurantaa.

Potilaat, joilla on yli 4 positiivista imusolmuketta

Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät

Tietoa on vain vähän saatavilla dosetakselin käytöstä yli 70-vuotiaille potilaille yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa.

Eturauhassyöpätutkimuksessa kolmen viikon välein dosetakselilla hoidetuista 333 potilaasta 209 oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 68 oli yli 75-vuotiaita. Potilailla, joita oli hoidettu dosetakselilla kolmen viikon välein, hoitoon liittyvien kynsimuutosten ilmaantuvuus oli $\geq 10\%$ suurempi 65-vuotiailla ja sitä

vanhemmilla verrattuna tätä nuorempiin potilaisiin. Hoitoon liittyvän kuumeen, ripulin, anoreksian ja perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus oli ≥ 10 % suurempaa 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla verrattuna alle 65-vuotiaisiin.

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilaan joukossa (221 potilasta tutkimuksen faasisissa III ja 79 potilasta faasisissa II), joita hoidettiin dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin, 74 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Vakavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli korkeampi iäkkäillä verrattuna nuorempiin potilaisiin. Seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys (kaikki gradukset): letargia, stomatiitti, neutropeeniset infektiot, oli ≥ 10 % korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Etanolisisältö

Docetaxel Orion 20 mg/1 ml: Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia). Yksi injektio-pullo sisältää etanolia enintään 0,395 g (0,5 ml), joka vastaa 10 ml:aa olutta tai 4 ml:aa viiniä.

Docetaxel Orion 80 mg/4 ml: Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia). Yksi injektio-pullo sisältää etanolia enintään 1,58 g (2 ml), joka vastaa 40 ml:aa olutta tai 17 ml:aa viiniä.

Docetaxel Orion 160 mg/8 ml: Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia). Yksi injektio-pullo sisältää etanolia enintään 3,16 g (4 ml), joka vastaa 80 ml:aa olutta tai 33 ml:aa viiniä.

Valmisteiden alkoholisisältö on vahingollinen alkoholismia sairastavalle.

Valmisteiden alkoholisisältö on huomioitava, jos potilas on raskaana, imettää tai kyseessä on lapsi tai suuren riskin potilas, kuten maksa tai epilepsiapotilas.

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

Valmisteiden sisältämät alkoholimäärät saattavat muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Valmisteiden sisältämät alkoholimäärät saattavat heikentää kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita (ks. kohta 4.7).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että dosetakselin metaboliaa saattavat muuttaa sellaiset samanaikaisesti käytetyt lääkeaineet, jotka indusoivat tai estävät sytokromi P450 3A:ta tai joita sytokromi P450 3A metaboloii (ja täten saattavat estää kilpailevasti entsyymien toiminnan), kuten siklosporiini, ketokonatsoli ja erytromysiini. Tästä syystä varovaisuutta tulee noudattaa silloin, kun hoidetaan näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti saavia potilaita, koska merkittävän interaktion mahdollisuus on olemassa.

Annettaessa yhdistelmänä CYP3A4-inhibiittorin kanssa dosetakselin haittavaikutukset voivat lisääntyä vähentyneen metabolian vuoksi. Jos voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, klaritromysiinin, indinaviirin, nefatsodonin, nelfinaviirin, ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin ja vorikonatsolin) samanaikaista käyttöä ei voida välttää, edellytetään tarkkaa kliinistä seurantaa, ja dosetakselin annosmuutokset voivat olla tarpeen voimakkaan CYP3A4-inhibiittorihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Dosetakselin antaminen yhdistelmänä voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin kanssa johti dosetakselipuhdistuman vähenemiseen 49 %:lla 7 potilaan farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Dosetakselin farmakokinetiikkaa prednisonin kanssa on tutkittu metastasoivaa eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Dosetakseli metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta ja prednisonin tiedetään indusoivan CYP3A4-entsyymiä. Prednisonin ei todettu tilastollisesti merkittävästi vaikuttavan dosetakselin farmakokinetiikkaan.

Dosetakseli sitoutuu laajasti proteiineihin (> 95 %). Vaikka dosetakselin mahdollisia *in vivo* -interaktioita muun samanaikaisesti käytetyn lääkevalmisteiden kanssa ei ole virallisesti tutkittu, *in vitro* -interaktiot vahvasti proteiineihin sitoutuneiden lääkeaineiden, kuten erytromysiinin, difenhydramiinin, propranololin, propafenonin, fenytoiinin, salisylaatin, sulfametoksatsolin ja natriumvalproaatin kanssa eivät vaikuttaneet dosetakselin sitoutumiseen proteiiniin. Lisäksi deksametasoni ei ole vaikuttanut dosetakselin sitoutumiseen proteiineihin, eikä dosetakselilla ollut vaikutusta digitoksiinin sitoutumiseen.

Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin samanaikaisella annolla ei ollut vaikutusta näiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Vähäiset tiedot yhdestä kontrolloimattomasta tutkimuksesta viittasivat dosetakselin ja karboplatiinin väliseen yhteisvaikutukseen. Dosetakseliin yhdistettynä karboplatiinin puhdistuma oli noin 50 % suurempi kuin karboplatiinin monoterapian yhteydessä aiemmin ilmoitetut arvot.

Greipin nauttiminen hedelmänä tai mehuna voi lisätä dosetakselin haittavaikutusten ilmenemistä, koska greippi suurentaa dosetakselin biologista hyötyosuutta suolistossa. Siksi greippiä on vältettävä, kunnes dosetakselin käyttö lopetetaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dosetakselin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavilla tietoa. Dosetakselin on osoitettu olevan sekä embryo- että fetotoksisen kaniineilla ja rotilla, ja alentavan fertiilitettä rotilla. Dosetakseli, kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, saattaa aiheuttaa vahinkoa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Tästä syystä dosetakselia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei hoito ole selvästi indisoitu.

Dosetakselia saavia hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista ja mikäli nainen tulee raskaaksi, on hänen ilmoitettava tästä välittömästi hoitavalle lääkärille.

Imetys

Dosetakseli on lipofiilinen aine, mutta ei tiedetä, erittyykö dosetakseli rintamaitoon. Rintaruokinnassa oleville lapsille mahdollisesti aiheutuvien haittavaikutusten vuoksi imettäminen on keskeytettävä dosetakselihoidon ajaksi.

Raskaudenehkäisy (miehet ja naiset)

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa dosetakselilla on genotoksisia vaikutuksia, ja se saattaa muuttaa miesten fertiilitettä (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi miespotilaita neuvotaan pidättäytymään lapsen hankkimisesta hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisestä sekä hakemaan ohjeita sperman säilyttämisestä ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tässä lääkevalmisteessa oleva alkoholimäärä ja valmisteiden haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tästä syystä potilaita on varoitettava tämän lääkevalmisteiden alkoholimäärän ja haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja potilaita on neuvottava, että he eivät saa ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikkia käyttöaiheita koskeva turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tiedot haittavaikutuksista, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti tai todennäköisesti dosetakselistasta, on saatu

- 1 312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sispitatiiniin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiiniin kanssa.
- 332 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 1 276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sispitatiiniin ja 5-fluorourasiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sispitatiiniin ja 5-fluorourasiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity Criteria -kriteerien (gradus 3 = G3, gradus 3–4 = G3/4 ja gradus 4 = G4) ja COSTART- ja MedDRA-termien mukaan. Yleisyys on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan dosetakseliin liittyvät haittavaikutukset ovat: neutropenia (joka oli palautuva ja ei-kumuloituva; mediaaniaika neutrofiilien pohjalukeman saavuttamiseen oli 7 päivää ja vaikean neutropenian (< 500 solua/mm³) mediaanikesto oli 7 päivää), anemia, alopesia, pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti, ripuli ja astenia. Dosetakselin haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun dosetakselia annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Yhdistelmähoidosta trastutsumabin kanssa ilmoitetaan haittavaikutukset (kaikki gradukset), joita raportoitiin ≥ 10 %. Vakavien haittatapahtumien (SAE) ilmaantuvuus lisääntyi trastutsumabiyhdistelmällä (40 % vs. 31 %) ja gradus 4 ei-vakavien haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuus samoin (34 % vs. 23 %) verrattuna dosetakselin monoterapiaan.

Tavallisimmat hoitoon liittyneet haittavaikutukset (≥ 5 %) yhdistelmähoidosta kapesitabiiniin kanssa ilmoitetaan faasi III tutkimuksesta rintasyöpäpotilaille, joiden hoito antrasykliinillä oli epäonnistunut (ks. kapesitabiiniin valmisteyhteenveto).

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireita on esiintynyt yleisesti muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta ja ne ovat olleet useimmiten vaikeusasteeltaan lievistä kohtalaiseen. Yleisimmät raportoidut oireet ovat olleet punoitus, ihottuma, johon voi liittyä kutina, rinnan puristus, selkäkipu, dyspnea ja lääkekuume tai vilunväristykset. Vakaville reaktioille on ollut luonteenomaista hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punoitus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Vakavan perifeerisen neurotoksisuuden kehittyminen edellyttää annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Neurosensorisille oireille, joiden vaikeusaste on lievistä kohtalaiseen, ovat luonteeltaan tuntoharhat, tuntohäiriöt ja kipu, johon liittyy polttelua. Neuromotorisille haitoille on tyypillistä pääasiassa lihasteikkous.

Iho ja ihonalainen kudokset

Reversiibeilitä ihoreaktioita on todettu ja ne vaihtelivat yleensä vaikeusasteeltaan lievistä kohtalaiseen. Reaktiot ilmaantuivat ihottumana mukaan lukien paikalliset eruptiot pääasiassa jaloissa ja käsissä (mukaan lukien vakava käsi-jalkaoireyhtymä = palmoplantaarinen erytrodysestesia), mutta myös käsivarsissa, kasvoissa ja rintakehässä, ja usein niihin liittyi kutina. Eruptiot ilmaantuivat yleensä viikon sisällä dosetakseli-infuusion antamisesta. Harvemmin on raportoitu vakavista oireista, kuten eruptiosta ja sitä seuraavasta hilseilystä, jotka johtivat harvoin dosetakselihoitoon keskeyttämiseen tai lopettamiseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Vakavat kynsiin liittyvät häiriöt ilmaantuivat hypo- tai hyperpigmentaationa ja joskus kipuna ja kynnen irtoamisena.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Reaktiot infuusiokohdassa olivat yleensä lieviä ja niitä olivat hyperpigmentaatio, inflammaatio, ihon punoitus tai ihon kuivuus, flebiitti tai ekstravasatio ja laskimoturvotus. Nesteretentio käsittäen haittoja kuten perifeerinen turvotus ja harvemmin nesteen kerääntyminen keuhkopussiin, sydänpussiin tai vatsaonteloon sekä painonnousu. Perifeerinen turvotus alkaa yleensä alaraajoista ja se voi yleistyä painon noustessa 3 kg tai enemmän. Nesteretention esiintymistiheys ja vaikeusaste kumuloiduvat (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko: Rintasyövän hoito monoterapiana 100 mg:n/m² dosetakseliannoksella

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %; mukaan lukien sepsis ja pneumonia, joka on kuolemaan johtava 1,7 %:ssa)	Infektio, johon liittyy G4 neutropenia (G3/4: 4,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 76,4 %) Anemia (G3/4: 8,9 %) Kuumeinen neutropenia	Trombosytopenia (G4: 0,2 %)	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 5,3 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %) Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %) Makuhäiriöt (vaikea: 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriö (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio Verenvuoto	

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea: 2,7 %)		
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %) Ripuli (G3/4: 4 %) Pahoinvointi (G3/4: 4 %) Oksentelu (G3/4: 3 %)	Ummetus (vaikea: 0,2 %) Vatsakipu (vaikea: 1 %) Maha-suolikanavan verenvuoto (vaikea: 0,3 %)	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia Iho-oireet (G3/4: 5,9 %) Kynsimuutokset (vaikea: 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea: 1,4 %)	Nivelsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteretentio (vaikea: 6,5 %) Astenia (vaikea: 11,2 %) Kipu	Infuusiopaikan reaktiot Ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea: 0,4 %)	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 5 %) G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %) G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 3 %) G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 2 %)	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus: Rintasyövän hoito monoterapiana 100 mg/n/m² dosetakseliannoksella

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto

Tiedot oireiden helpottumisesta on olemassa 35,3 % potilaista, joille kehittyi neurotoksisuus dosetakselihoidossa, kun sitä käytettiin monoterapiana 100 mg/m². Oireet helpottuivat spontaanisti 3 kuukauden kuluessa.

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin harvinainen: Yksittäinen tapaus alopesiasta, joka ei ollut korjaantunut tutkimuksen lopussa. Ihoreaktioista 73 % korjaantui 21 vuorokaudessa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Keskimääräinen kumulatiivinen annos hoidon keskeytymiseen oli yli 1 000 mg/m² ja keskimääräinen aika nesteretention korjautumiseen oli 16,4 viikkoa (0–42 viikkoa). Kohtalaisen tai vaikean nesteretention puhkeaminen (keskimääräisellä kumulatiivisella annoksella 818,9 mg/m² viivästyivät esilääkityillä potilailla verrattuna potilaisiin ilman esilääkitystä (keskimääräinen kumulatiivinen annos 489,7 mg/m²). Kuitenkin sitä on raportoitu joillakin potilailla hoidon alkujaksojen aikana.

Haittavaikutustaulukko: Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito monoterapiana 75 mg:n/m² dosetakseliannoksella

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %) Anemia (G3/4: 10,8 %) Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei-vakava)
Verisuonisto		Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 3,3 %) Stomatiitti(G3/4: 1,7 %) Oksentelu (G3/4: 0,8 %) Ripuli (G3/4: 1,7 %)	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia Iho-oireet (G3/4: 0,8 %)	Kynsimuutokset (vaikea: 0,8 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Astenia (vaikea: 12,4 %) Nesteretentio (vaikea: 0,8 %) Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2 %)

Haittavaikutustaulukko: Rintasyövän hoito 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen ja doksorubiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektio (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %) Anemia (G3/4: 9,4 %) Kuumeinen neutropenia Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio

Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %) Stomatiitti (G3/4: 7,8 %) Ripuli (G3/4: 6,2 %) Oksentelu (G3/4: 5 %) Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia Kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %) Iho-oireet (ei vaikea)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous (vaikea: 8,1 %) Nesteretentio (vaikea: 1,2 %) Kipu	Infuusiopaikan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2,5 %) G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 1 %) G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 1 %)

Haittavaikutustaulukko: Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektio (G3/4: 5,7 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 51,5 %) Anemia (G3/4: 6,9 %) Trombosytopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 3,7 %) Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio (G3/4: 0,7 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 9,6 %) Oksentelu (G3/4: 7,6 %) Ripuli (G3/4: 6,4 %) Stomatiitti(G3/4: 2 %)	Ummetus	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia Kynsimuutokset (vaikea: 0,7 %) Iho-oireet (G3/4: 0,2 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea: 0,5 %)		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 9,9 %) Nesterentio (vaikea: 0,7 %) Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiopaikan reaktiot Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %) G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %) G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

Haittavaikutustaulukko: Rintasyövän hoito 100 mg:n/m² dosetakseliannoksen ja trastutsumabin yhdistelmällä

MedDRA- elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %) Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropenian, johon liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeeninen sepsis.	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesia; Päänsärky; Makuhäiriöt; Heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus, Yskä, Nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, Ripuli, Oksentelu, Ummetus, Stomatiitti, Dyspepsia, Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudokse	Alopesia, Eryteema, Ihottuma, Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky, Nivelsärky, Raajasärky, Luukipu, Selkäsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, Perifeerinen turvotus, Kuume, Uupumus, Limakalvontulehdus, Kipu, Influenssan kaltaiset oireet, Rintakipu, Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus: Rintasyövän hoito 100 mg:n/m² dosetakseliannoksen ja trastutsumabin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Hematologinen toksisuus kasvoi trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla verrattuna pelkästään dosetakseliin (32 % G3/4 vs. 22 % käyttäen NCI-CTC kriteerejä). Todellinen arvio on todennäköisesti suurempi, sillä yksin käytettynä dosetakselin (100 mg/m²) tiedetään aiheuttaneen neutropeniaa 97 %:lla potilaista ja vaikea-asteista neutropeniaa (G4) 76 %:lla potilaista. Kuumeisen neutropenian/neutropeenisen sepsiksen ilmaantuvuus oli myös lisääntynyt potilailla, joita hoidettiin trastutsumabilla ja dosetakselilla (23 % vs. 17 % pelkällä dosetakselilla hoidetut potilaat).

Sydän

Symptomaattista sydämen vajaatoimintaa raportoitiin dosetakselia ja trastutsumabia saaneista potilaista 2,2 %:lla, mutta ei lainkaan pelkkää dosetakselia saaneilla potilailla. Dosetakseli ja trastutsumabiryhmässä 64 % potilaista oli saanut aiemmin antrasykliinejä liitännäishoitona, kun taas pelkässä dosetakseliryhmässä niitä oli saanut 55 % potilaista.

Haittavaikutustaulukko: Rintasyövän hoito 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen ja kapesitabiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %) Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 1 %) Ruokahalun heikkeneminen	Elimistön kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %) Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus Päänsärky (G3/4: < 1 %) Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %)	Hengenahdistus (G3/4: 1 %) Yskä (G3/4: < 1 %) Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %) Ripuli (G3/4: 14 %) Pahoinvointi (G3/4: 6 %) Oksentelu (G3/4: 4 %) Ummetus (G3/4: 1 %) Vatsakipu (G3/4: 2 %) Dyspepsia	Ylävatsakipu Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %) Alopesia (G3/4: 6 %) Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4: < 1 %) Kynsien värjäytymät Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %) Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %) Selkäsärky (G3/4: 1 %)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %) Kuume (G3/4: 1 %) Uupumus/voimattomuus (G3/4: 5 %) Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia Kipu
Tutkimukset		Painonlasku G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Haittavaikutustaulukko: Eturauhassyövän hoito 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektio (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %) Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia (G3/4: 0,6 %) Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %) Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (G3/4: 0,3 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %) Hengenahdistus (G3/4: 0,6 %) Yskä (G3/4: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %) Ripuli (G3/4: 1,2 %) Stomatiitti/nie lutulehdus (G3/4: 0,9 %) Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia Kynsimuutokset (ei-vaikea)	Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,3 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky (G3/4: 0,3 %) Lihassärky (G3/4: 0,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus (G3/4: 3,9 %) Nesteretentio (vaikea 0,6 %)	

Haittavaikutustaulukko: 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen, dokсорubisiinin ja syklofosfamidin liitännäisyhdistelmähoito imusolmukkeisiin levinneessä rintasyövässä (TAX 316) ja rintasyövässä, joka ei ole levinnyt imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektio (G3/4: 2,4 %) Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %) Neutropenia (G3/4: 59,2 %) Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %) Kuumeinen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %) Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %) Neurotoksisuus (G3/4: 0 %) Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: < 0,1 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
Verisuonisto	Kuumat aallot (G3/4: 0,5 %)	Hypotensio (G3/4: 0 %) Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %) Stomatiitti (G3/4: 6,0 %) Oksentelu (G3/4: 4,2 %) Ripuli (G3/4: 3,4 %) Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudosis	Alopesia (G3/4: < 0,1%); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %) Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %) Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %) Kuume (G3/4: ei sovellettavissa) Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painonnousu (G3/4: 0 %) Painonlasku (G3/4: 0,2 %)	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus: 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen, doksorubisiinin ja syklofosamidin liittämissä yhdistelmähoito imusolmukkeisiin levinneessä rintasyövässä (TAX 316) ja rintasyövässä, joka ei ole levinnyt imusolmukkeisiin (GEICAM 9805)

Hermosto

TAX 316-tutkimuksessa perifeerinen sensorinen neuropatia alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksoille 84:llä (11,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 15:llä (2 %) FAC-ryhmän potilaalla. Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) perifeerisen sensorisen neuropatian havaittiin jatkuvan 10:llä (1,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 2:lla (0,3 %) FAC-ryhmän potilaalla.

GEICAM 9805-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen sensorinen neuropatia jatkui seurantajaksoille 10:llä (1,9 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 4:llä (0,8 %) FAC-ryhmän potilaalla. Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) perifeerisen sensorisen neuropatian havaittiin jatkuvan 3:lla (0,6 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Sydän

TAX316-tutkimuksessa 26 potilaalle (3,5 %) TAC-ryhmässä ja 17 potilaalle (2,3 %) FAC-ryhmässä ilmaantui sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla todettiin sydämen vajaatoiminta yli 30 päivän kuluttua hoitojakson jälkeen. Kaksi potilasta TAC-ryhmässä ja neljä potilasta FAC-ryhmässä kuolivat sydämen vajaatoiminnan takia.

GEICAM 9805 -tutkimuksessa 3 potilaalle (0,6 %) TAC-ryhmässä ja 3 potilaalle (0,6 %) FAC-ryhmässä kehittyi sydämen vajaatoiminta seurantajakson aikana. Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) kenelläkään TAC-ryhmän potilaalla ei ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, mutta 1 TAC-ryhmän potilas kuoli dilatoivaan kardiomyopatiaan ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan havaittiin jatkuvan 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Iho ja ihonalainen kudus

TAX 316 -tutkimuksen seurantajakson aikana raportoitiin kemoterapiahoidon jälkeen jatkunutta alopesiaa 687:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (92,3 %) ja 645:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (87,6 %).

Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) hiustenlähdön todettiin jatkuvan 29:llä (3,9 %) TAC-ryhmässä ja 16:lla FAC-ryhmässä (2,2 %).

GEICAM 9805 -tutkimuksessa alopesia, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolla ja se havaittiin 49:llä TAC-ryhmän potilaalla (9,2 %) ja 35:llä FAC-ryhmän potilaalla (6,7 %).

Tutkimuslääkkeeseen liittyvä alopesia ilmeni tai paheni seurantajakson aikana 42:lla TAC-ryhmän potilaalla (7,9 %) ja 30:llä FAC-ryhmän potilaalla (5,8 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) alopesian havaittiin jatkuvan 3:lla (0,6 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Sukupuolielimet ja rinnat

TAX316-tutkimuksessa amenorreaa, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorean havaittiin jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaalla (11,7 %).

GEICAM 9805 -tutkimuksessa amenorean, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle, havaittiin jatkuvan 18:lla (3,4 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 5:llä (1,0 %) FAC-ryhmän potilaalla. Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) amenorean havaittiin jatkuvan 7:llä (1,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 4:llä (0,8 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

TAX316-tutkimuksessa perifeerisen turvotuksen, joka alkoi hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksoille kemoterapiahoidon jälkeen, havaittiin jatkuvan 119:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,0 %) ja 23:lla FAC-ryhmän 736 potilaasta (3,1 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) perifeerisen turvotuksen havaittiin jatkuvan 19:llä (2,6 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 4:llä (0,5 %) FAC-ryhmän potilaalla.

TAX316-tutkimuksessa imunesteturvotus, joka alkoi hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksoille kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 11:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (1,5 %) ja 1:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (0,1 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) imunesteturvotuksen havaittiin jatkuvan 6:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,1 %).

TAX316-tutkimuksessa asteniaa, joka alkoi hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksoille kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 236:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (31,7 %) ja 180:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (24,5 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) astenian havaittiin jatkuvan 29:llä TAC-ryhmän potilaalla (3,9 %) ja 16:lla FAC-ryhmän potilaalla (2,2 %).

GEICAM 9805 -tutkimuksessa hoitajakson aikana alkanut perifeerinen turvotus jatkui seurantajaksoille 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) yhdelläkään TAC-ryhmän potilaalla (0 %) ei ollut perifeeristä turvotusta, mutta sen havaittiin jatkuvan 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Hoitajakson aikana alkanut imunesteturvotus jatkui seurantajaksoille 5:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,9 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa imunesteturvotuksen havaittiin jatkuvan 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %).

Astenian, joka alkoi hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksoille, havaittiin jatkuvan 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %). Seurantajakson lopussa astenian havaittiin jatkuvan 2:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %)

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

TAX 316 -tutkimuksen 10-vuotisseurannan jälkeen raportoitiin akuuttia leukemiaa 4 potilaalla 744:stä TAC-potilaasta (0,4 %) ja 1 potilaalla 736:sta FAC-potilaasta (0,1 %). Yksi TAC-ryhmän potilas (0,1%) ja 1 FAC-ryhmän potilas (0,1 %) kuoli akuuttiin myeloiseen leukemiaan seurantajakson aikana (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta). Myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin 2 potilaalla 744:stä TAC-potilaasta ja 1 potilaalla 736:sta FAC-potilaasta (0,1 %).

GEICAM-tutkimuksessa 10 vuoden seurantajakson jälkeen akuuttia leukemiaa esiintyi yhdellä potilaalla (0,2 % :lla) 532 potilaasta TAC-ryhmässä. Yhtään tapausta ei raportoitu FAC-ryhmän potilaista. Kummassakaan tutkimusryhmässä ei diagnosoitu yhtään myelodysplastista oireyhtymää sairastavaa potilasta.

Neutropeeniset komplikaatiot

Alla oleva taulukko osoittaa, että gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisen infektion ilmaantuvuudet pienenevät potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF-profylaksian sen jälkeen, kun se oli tehty pakolliseksi TAC-haarassa GEICAM tutkimuksessa.

Neutropeeniset komplikaatiot potilailla, jotka saivat TAC-hoidon yhdessä tai ilman primääriä G-CSF-profylaksiaa (GEICAM 9805)

	Ilman primääristä G-CSF profylaksiaa (n = 111) n (%)	Primääri G-CSF profylaksia (n = 421) n (%)

Neutropenia (gradus 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Kuumeinen neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeninen infektio	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeninen infektio (gradus 3–4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Haittavaikutustaulukko: Mahalaukun adenokarsinooman hoito 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Neutropeeniset infektiot Infektiot (G3/4: 11,7 %)	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %) Neutropenia (G3/4: 83,2 %) Trombosytopenia (G3/4: 8,8 %) Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %) Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Kyynelvuodon lisääntyminen (G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %) Pahoinvointi (G3/4: 16 %) Stomatiitti (G3/4: 23,7 %) Oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %) Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %) Esofagiitti/dysfagia/nielemiskipu (G3/4: 0,7 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %)	Kutiava ihottuma (G3/4: 0,7 %) Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %) Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Letargia (G3/4: 19,0 %) Kuume (G3/4: 2,3 %) Nesteretentio (vaikea/henkeä uhkaava: 1 %)	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus: Mahalaukun adenokarsinooman hoito 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 17,2 %:lla ja neutropeenisia infektioita 13,5 %:lla potilaista riippumatta G-CSF:n käytöstä. G-CSF:ää käytettiin sekundaariprofylaksiassa 19,3 %:lla potilaista (10,7 % hoitojaksoista). Kuumeista neutropeniaa ilmeni 12,1 %:lla ja neutropeenisia infektioita 3,4

%:lla potilaista, kun potilaat saivat profylaktisesti G-CSF:ää, 15,6 %:lla ja 12,9 %:lla potilaista ilman profylaktista G-CSF:ää (ks. kohta 4.2).

Haittavaikutustaulukko: Pään ja kaulan alueen syövän hoito 75 mg:n/m² dosetakseliannoksen, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 6,3 %) Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %) Anemia (G3/4: 9,2 %) Trombosytopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt/hajuharha Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Heitehuimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto Konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihaskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimokierron häiriö (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %) Stomatiitti (G3/4: 4,0 %) Ripuli (G3/4: 2,9 %) Oksentelu (G3/4: 0,6 %)	Ummetus Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 0,6 %) Vatsakipu Dyspepsia Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 10,9 %)	Kutiava ihottuma Kuiva iho Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %) Kuume (G3/4: 0,6 %) Nesteretentio Turvotus		

Tutkimukset		Painonnousu	
-------------	--	-------------	--

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %) Anemia (G3/4: 12,4 %) Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %) Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt/hajuharha (G3/4: 0,4 %) Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %) Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihaksen iskemia
Verisuonisto			Laskimohäiriö
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %) Stomatiitti (G3/4: 20,7 %) Oksentelu (G3/4: 8,4 %) Ripuli (G3/4: 6,8 %) Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %) Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %) Vatsakipu (G3/4: 1,2 %) Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %) Kutiava ihottuma	Kuiva iho Hilseilevä iho	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %) Kuume (G3/4: 3,6 %) Nesteretentio (G3/4: 1,2 %) Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painonlasku		Painonnousu

Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Hyvän- ja pahanlaatuiset neoplasmat (mukaan lukien kystat ja polyyypit)

Ilmoituksia akuutista myeloidista leukemiasta ja myelodysplastisesta oireyhtymästä on saatu liittyen dosetakseliin, kun sitä käytettiin yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden ja/tai sädehoidon kanssa.

Veri ja imukudos

Luuydinsuppressiota ja muita hematologisia haittavaikutuksia on raportoitu. Disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota (DIC) on raportoitu usein yhdessä sepsiksen tai monielinvaurion kanssa.

Immuunijärjestelmä

Yksittäistapauksissa on raportoitu anafylaktista sokkia, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

Yliherkkyysoireyhtymiä (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysoireyhtymän paklitakselista.

Hermosto

Harvoin on raportoitu kouristuskohouksia tai ohimenevää tajuttomuutta dosetakselin annon yhteydessä. Nämä reaktiot esiintyvät joskus lääkevalmisteen infuusion aikana.

Silmät

Ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkevalmisteen infuusion aikana ja liittyen yliherkkyysoireyhtymiin on raportoitu erittäin harvoin. Häiriöt korjaantuivat infuusion päätyttyä. Harvoja tapauksia on raportoitu kyynelvuodosta joko yksinään tai konjunktiviittiin liittyneenä sekä kyynelkanavan tukkeutumisesta johtaen runsaaseen kyynelvuotoon. Rakkulaista makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen dosetakselihoitoa saaneilla potilailla.

Kuulo ja tasapainoelin

Harvoja tapauksia on raportoitu ototoksisuudesta, kuulohäiriöistä ja/tai kuulon menetyksestä.

Sydän

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

Kammioperäisiä rytmihäiriöitä mukaan lukien kammiotakykardiaa (yleisyys tuntematon), joskus kuolemaan johtanutta, on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu dosetakselyhdistelmähoidolla, joka sisälsi doksorubisiinia, 5-fluorourasiilia ja/tai syklofosfamidia.

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää sekä interstitiaalista pneumoniam/pneumoniittia, interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkofibroosia ja hengityksen vajaatoimintaa, joskus kuoleman aiheuttaneita, on ilmoitettu harvoin. Harvoja tapauksia sädepneumoniitista on raportoitu samanaikaisesti sädehoitoa saaneilla potilailla.

Ruoansulatuselimistö

Enterokoliittitapauksia, mukaan lukien koliitti, iskeeminen koliitti ja neutropeeninen enterokoliitti, jotka ovat mahdollisesti johtaneet kuolemaan (yleisyys tuntematon), on raportoitu harvoin.

Dehydraatitapauksia, jotka ovat johtuneet ruoansulatuskanavan haitoista, mukaan lukien enterokoliitista ja ruoansulatuskanavan perforaatiosta, on raportoitu harvoin. Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

Maksa ja sappi

Erittäin harvoja hepatiittitapauksia, jotka joskus ovat johtaneet kuolemaan, on raportoitu ensisijaisesti aiemmin maksan toimintahäiriöistä kärsineillä potilailla.

Iho ja ihonalainen kudokset

Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoja tapauksia iho-oireista *lupus erythematosus* ja suurirakkulaista ihottumaa, kuten *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Joissakin tapauksissa muut samanaikaiset tekijät ovat voineet vaikuttaa näiden oireiden kehittymiseen. Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu skleroderman kaltaisia muutoksia, joita usein edeltää perifeerinen lymfedeema. Tapauksia pysyvistä alopesiasta on raportoitu (yleisyys tuntematon).

Munuaiset ja virtsatie

Munuaisten vajaatoimintaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä on raportoitu. Noin 20 %:iin näistä tapauksista ei liittynyt akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskitekijöitä kuten munuaistoksisia lääkevalmisteita tai maha-suolikanavan häiriöitä.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

Injektiokohdan reaktion uusiutumista (ihoreaktion palaaminen aiempaan ekstravasaatiokohtaan, kun dosetakselia on annettu toiseen paikkaan) on havaittu kohdissa, joissa on aiemmin esiintynyt ekstravasaatiota (yleisyys tuntematon).

Nesteretentioon ei ole liittynyt akuutisti oliguriaa tai verenpaineen laskua. Kuivumista ja keuhkoedeemaa on raportoitu harvoin.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Elektrolyyttitasapainon häiriöitä on ilmoitettu. Hyponatremiatapauksia on ilmoitettu ja ne ovat useimmiten liittyneet dehydraatioon, oksenteluun ja pneumoniaan. Hypokalemiaa, hypomagnesemiaa ja hypokalsemiaa todettiin yleensä maha-suolikanavan häiriöiden ja erityisesti ripulin yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksesta on muutamia raportteja. Dosetakselin yliannostukseen ei ole tunnettua antidoottia. Yliannostuksen sattuessa potilaan elintoimintoja on valvottava tarkasti erikoisyksikössä. Haittavaikutusten paheneminen voi olla odotettavissa yliannostustapauksissa. Yliannostuksen primäärit odotettavissa olevat komplikaatiot saattavat olla luuydinlama, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilaan tulee saada terapeuttista G-CSF:ää niin pian kuin mahdollista yliannostuksen toteamisen jälkeen. Muita asiaankuuluvia oireenmukaisia toimenpiteitä on käytettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

Dosetakseli on syöpälääke, joka voimistaa tubuliinin järjestymistä pysyviksi mikrotubuluksiksi ja estää tubuliinin eroamista viime mainituista. Tämä johtaa vapaan tubuliinin huomattavaan vähenemiseen. Dosetakselin sitoutuminen mikrotubuleihin ei muuta protofilamenttien lukumäärää.

Dosetakselin on osoitettu *in vitro* hajottavan mikrotubulusverkoston soluissa. Verkosto on välttämätön elävän solun mitoottisille ja interfaasin aikaisille solutoiminnoille.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dosetakselin on havaittu olevan sytotoksinen *in vitro* useille hiiren ja ihmisen kasvainsolulinjoille ja tuoreille eristetyille ihmisen tuumorisoluille klonogeenisissa määrityksissä. Solunsisäiset dosetakselipitoisuudet ovat korkeita ja säilyvät kauan. Lisäksi dosetakseli on todettu aktiiviseksi muutamissa, mutta ei kaikissa solulinjoissa, jotka yli-ilmentävät p-glykoproteiinia. Viime mainittua koodaa usealle lääkkeelle resistenssiä aiheuttava geeni. *In vivo* dosetakseli on annostusaikataulusta riippumaton ja sen antituumoriteho hiiren edenneisiin, ihmisistä siirrettyihin tuumoreihin on osoittautunut kokeellisesti laaja-alaiseksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin yhdistelmä liitännäishoidossa

Leikattavissa oleva imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316)

Avoimen, satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona, joilla on leikattavissa oleva imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja toimintakyky Karnofskyn asteikolla (KPS) ≥ 80 % ikäryhmässä 18–70-vuotiaat. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1–3, 4+) jälkeen 1 491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m² 1 tunnin kuluttua doksorubisiinin (50 mg/m²) ja syklofosfamidin (500 mg/m²) antamisesta (TAC-ryhmä), tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ää annettiin sekundäärisenä profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa suun kautta 10 vuorokautta jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sädehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC- ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 tautivapaata elossaolotapahtumaa (disease-free survival, DFS) oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat (paitsi ne, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joihin yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa) olivat käyneet 10 vuoden seurantakäynnillä. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa elossaolo (DFS) ja kokonaiselossaolo (OS) oli toissijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma.

Loppuanalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoidetuilla potilailla 10 vuoden kohdalla uusiutuman ilmaantuvuus oli vähentynyt verrattuna FAC-ryhmään (39 % vs. 45 %) eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 6 % (p = 0,0043). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % (p = 0,002). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

Kaiken kaikkiaan tutkimustulokset osoittavat positiivista hyöty/riski-suhdetta TAC-hoidolle verrattuna FAC-hoitoon.

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä	Tautivapaa elossaolo			Kokonaiselossaoloaika		
		Suhteellinen riski*	CI 95 %	p =	Suhteellinen riski*	CI 95 %	p =
Positiivisten imusolmukkeiden määrä							
Yhteensä	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

* suhteellinen riski alle 1 viittaa siihen, että TAC-hoitoon liittyy pitempi tautivapaa elossaolo ja kokonaiselossaoloaika verrattuna FAC-hoitoon.

Leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt imusolmukkeisiin ja jota voidaan hoitaa kemoterapialla (GEICAM 9805)

Avoimen, satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liittämissähoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan. 1 060 potilasta satunnaistettiin saamaan liittämissähoitona joko 75 mg/m² dosetakselia 1 tunnin kuluttua doksorubiiniin (50 mg/m²) ja syklofosfamidin (500 mg/m²) antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai 50 mg/m² doksorubiinia, ja sen jälkeen 500 mg/m² fluorourasiilia ja syklofosfamidi 500 mg/m² (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liittämissähoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt imusolmukkeisiin ja joilla oli suuri uusiutumisen riski vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (kasvaimen koko > 2 cm ja/tai negatiivinen estrogeeni- ja progesteronireseptoreiden suhteen ja/tai korkea kudos-/tumamuutoksen aste (aste 2–3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3 viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoon päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmassa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liittämissädehoito annettiin paikallisten hoitosuosituksen mukaan ja annettiin 53,7 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

Yksi pääanalyysi ja yksi päivitetty analyysi suoritettiin. Pääanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 5 vuotta (seuranta-ajan mediaani oli 77 kuukautta). Päivitetty analyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 10 vuotta (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) ja olivat käyneet seurantakäynnillä (paitsi, jos heillä oli päätetapahtumana tautivapaa elossaolo tai he olivat pudonneet seurannasta aikaisemmin). Tautivapaa elossaoloaika oli

ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselossaoloaika oli toissijainen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Keskimääräisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla TAC-haarassa todettiin tilastollisesti merkitsevästi pitempi elossaoloaika verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 %:n alenema uusiutumiskäytössä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin (suhteellinen riski = 0,68, 95 % CI (0,49–0,93), p=0,01). Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 16,5 %:a pienempi riski saada relapseja verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,84, 95 % CI (0,65–1,08), p=0,1646). DFS data ei ollut tilastollisesti merkitsevä, mutta siihen liittyi yhä positiivinen suuntaus, joka suosi TAC-hoitoa.

Keskimääräisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla kokonaiselossaoloaika oli myös pidempi TAC-ryhmässä, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 24 %:n alentuma kuolleisuusriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,76, 95 % CI (0,46–1,26, p = 0,29). Kuitenkaan jakauma kokonaiskuolleisuuden suhteen ei ollut merkitsevästi erilainen näiden kahden ryhmän välillä.

Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneiden potilaiden riski kuolla oli 9 %:a pienempi verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,91, 95 % CI (0,63–1,32)).

Eloon jääneiden osuus oli 93,7 % TAC-ryhmässä ja 91,4 % FAC-ryhmässä 8 vuoden seurannan jälkeen sekä 91,3 % TAC-ryhmässä ja 89 % FAC-ryhmässä 10 vuoden seurannan jälkeen.

Positiivinen hyöty-riskisuhde säilyi ennallaan TAC-hoidon eduksi FAC-hoitoon verrattuna.

TAC-hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmät analysoitiin etukäteen määriteltujen pääasiallisten ennustetekijöiden mukaan varsinaisessa analyysissä (seuranta-ajan mediaani 77 kuukautta) (ks. taulukko alla):

Alaryhmäanalyysit – Liittänohoito rintasyövässä, joka ei ole levinnyt imusolmukkeisiin (intent-to-treat-analyysi)

Potilasryhmä	Potilaita TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Suhteellinen riski*	CI 95 %
Yhteensä	539	0,68	0,49–0,93
Ikäkattegoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05
Ikäkattegoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52–1,01
Hormonireseptoristatus			
Negatiivinen	195	0,7	0,45–1,1
Positiivinen	344	0,62	0,4–0,97
Tuumorin koko			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04

Histologinen gradus			
Gradus 1 (sisältää luokittelemattoman asteen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

*suhteellinen riski (TAC/FAC) alle 1 viittaa siihen, että TAC-hoitoon liittyy pidempi tautivapaan elossaolo kuin FAC-hoitoon.

Vuoden 2009 St. Gallenin kemoterapiakriteerit täyttävien potilaiden kohdalla tautivapaan elossaoloajan suhteen tehdyt eksploratiiviset alaryhmäanalyysit (Intent-to-treat -analyysi) on esitetty alla

Alaryhmät	TAC (n = 539)	FAC (n = 521)	Riskitiheysuhde (TAC/FAC) (CI 95 %)	p-arvo
Relatiivinen indikaatio kemoterapialle on olemassa ^a				
Ei	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434–1,459)	0,4593
Kyllä	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli

ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

^aER/PR-negatiivinen tai gradus 3 tai tuumorin koko > 5 cm

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Dosetakseli monoterapiana

Dosetaksella on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta metastasoineessa rintasyövässä, 326 potilaalla alkyloivan lääkityksen epäonnistuttua ja 392 potilaalla antrasykliinilääkityksen epäonnistuttua, käyttäen suosituksenmukaista dosetakseliannosta, 100 mg/m² 3 viikon välein.

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin doksorubisiiniin (75 mg/m² 3 viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (52 % vs. 37 %, p = 0,01) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 vk vs. 23 vk, p = 0,007) vaikuttamatta kokonaiselossaoloaikaan (dosetakseli 15 kk vs. doksorubisiini 14 kk, p = 0,38) tai etenemisvapaaseen aikaan (time to progression, TTP) (dosetakseli 27 vk vs. doksorubisiini 23 vk, p = 0,54). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti hoidon sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m² 6 viikon välein ja 6 mg/m² 3 viikon välein). Dosetakseli paransi

hoitovastetta (33 % vs. 12 %, $p < 0,0001$), pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (19 vk vs. 11 vk, $p = 0,0004$) ja pidensi kokonaiselossaoloaikaa (11 kk vs. 9 kk, $p = 0,01$).

Näissä kahdessa faasin III tutkimuksessa dosetakselin turvallisuusprofiili oli faasin II tutkimuksissa todetun turvallisuusprofiilin mukainen (ks. kohta 4.8).

Avoimessa, satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa verrattiin dosetakselia ja paklitakselia ainoana sytostaattina hoidettaessa levinnyttä rintasyöpää potilaille, joiden aiempaan syövän kemoterapiaan oli pitänyt kuulua antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkästään dosetakselia 100 mg/m^2 1 tunnin infuusiona tai paklitakselia 175 mg/m^2 kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin 3 viikon välein.

Vaikuttamatta ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteeseen (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), dosetakseli pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (24,6 viikkoa vs. 15,6 viikkoa; $p < 0,01$) ja elossaoloajan mediaania (15,3 kuukautta vs. 12,7 kuukautta; $p = 0,03$).

Pelkkää dosetakselia saaneessa ryhmässä havaittiin enemmän G3/4 haittavaikutuksia (55,4 %) kuin paklitakseliryhmässä (23,0 %).

Dosetakselin ja doksorubisiinin yhdistelmähoito

Laaja satunnaistettu faasin III tutkimus, johon osallistui 429 aikaisemmin hoitamattomia, metastasoivaa tautia sairastavaa potilasta, on suoritettu käyttämällä seuraavia yhdistelmiä: doksorubisiini (50 mg/m^2) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m^2) (AT-ryhmä) vs. doksorubisiini (60 mg/m^2) syklofosfamidiin (600 mg/m^2) liitettynä (AC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko, päivänä 1.

- Aika taudin uudelleen etenemiseen (TTP) oli merkitsevästi pidempi AT-ryhmässä kuin AC-ryhmässä, $p = 0,0138$. Mediaani TTP oli 37,3 viikkoa (CI 95 %: 33,4–42,1) AT-ryhmässä ja 31,9 viikkoa (CI 95 %: 27,4–36,0) AC-ryhmässä.
- Kokonaisvasteen määrä (overall response rate, ORR) oli merkitsevästi pidempi AT-ryhmässä kuin AC-ryhmässä, $p = 0,009$. ORR oli 59,3 % (CI 95 %: 52,8–65,9) AT-ryhmässä vs. 46,5 % (CI 95 %: 39,8–53,2) AC-ryhmässä.

Tässä tutkimuksessa AT-ryhmässä esiintyi enemmän vakavaa neutropeniaa (90 % vs. 68,6 %), kuumeista neutropeniaa (33,3 % vs. 10 %), infektoita (8 % vs. 2,4 %), ripulia (7,5 % vs. 1,4 %), asteniaa (8,5 % vs. 2,4 %), ja kipua (2,8 % vs. 0 %) kuin AC-ryhmässä. Ryhmässä AC esiintyi puolestaan enemmän vaikeaa anemiaa (15,8 % vs. 8,5 %) kuin AT-ryhmässä ja lisäksi vakavaa sydäntoksisuutta esiintyi enemmän: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (3,8 % vs. 2,8 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen = 20 % (13,1 % vs. 6,1 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen = 30 % (6,2 % vs. 1,1 %). Toksisuuteen kuoli yksi potilas AT-ryhmässä (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ja 4 potilasta AC-ryhmässä (yksi potilaista kuoli septiseen shokkiin ja kolmella oli kuolinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

Molemmissa ryhmissä EORTC-kyselyllä mitattu elämänlaatu oli vertailukelpoinen ja stabiili hoidon ja sitä seuraavan seurantavaiheen aikana.

Dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoivaa rintasyöpää ja joille solunsalpaajahoidon, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselin (75 mg/m^2 1 tunnin laskimoinfuusiona 3 viikon välein) ja kapesitabiinin (1250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoa. 256 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselia yksinään (100 mg/m^2 1 tunnin laskimoinfuusiona 3 viikon välein). Elosaoloaika oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneissa

ryhmässä ($p = 0,0126$). Eloassaoloajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään).

Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen saavutti (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään); $p = 0,0058$. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ($p < 0,0001$). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakselin + kapesitabiini) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

Potilaat, jotka aikaisemmin ovat saaneet syövän kemoterapiaa sädehoitoon yhdistettynä tai ilman sitä

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs. 7 viikkoa) ja kokonaiselossaolo olivat merkittävästi pidempiä 75 mg/m^2 dosetakselilla parhaimpaan tukihoidon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkittävästi pidempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoido (16 %).

Morfiinialgeetin ($p < 0,01$), ei morfiinikipulääkkeiden ($p < 0,01$), muiden sairautteen liittyvien lääkkeiden ($p = 0,06$) ja sädehoidon ($p < 0,01$) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m^2 -dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa.

Kokonaisvasteen määrä oli 6,8 % arviointiin kelpuutetuilla potilailla ja vasteen kesto (mediaani) 26,1 viikkoa.

Dosetakselin ja platinayhdisteiden yhdistelmähoito potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa kemoterapiaa

Faasin III tutkimuksessa 1 218 potilasta, joilla oli ei-leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosyöpä ja $KPS \geq 70 \%$, ja jotka eivät olleet saaneet sairautensa aiempaa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m^2 30–60 minuutin kuluessa joka 3. viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml-min) 30–60 minuutin kuluessa joka 3. viikko, tai vinorelbiniä (V) 25 mg/m^2 annettuna 6–10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m^2 annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

Eloassaoloajat, mediaaniaika taudin etenemiseen ja hoitovaste tutkimusryhmille on esitetty seuraavassa taulukossa:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Tilastollinen analyysi
Kokonaiselossaoloaika (ensisijainen päätte tapahtuma)			
Mediaani elossaoloaika (kk)	11,3	10,1	Suhteellinen riski: 1,122 [CI 97,2 % : 0,937–1,342]*
1 vuoden elossaolo (%)	46	41	Hoitojen välinen ero: 5,4 % [CI 95 % : -1,1–12,0]
2 vuoden elossaolo (%)	21	14	Hoitojen välinen ero: 6,2 % [CI 95 % : 0,2–12,3]
Mediaaniaika taudin etenemiseen (viikkoa)	22,0	23,0	Suhteellinen riski: 1,032 [CI 95 % : 0,876–1,216]
Kokonaisvaste (%)	31,6	24,5	Hoitojen välinen ero : 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

* Mukautettu korjauskertoimilla (taudin aste ja hoidon alue), jotka perustuivat arvioituihin potilasjoukkoon.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuului muutos kivussa, globaalissa elämänlaatuarviossa EuroQoL-5D:n mukaan, keuhkosityövän oireiden mitta-asteikossa ja muutokset Karnofskyn toimintakykyasteissa. Tulokset näistä päätetapahtumista tukivat ensisijaisten päätetapahtumien tuloksia.

Dosetakseli-karboplatiiniyhdistelmähoitoon ei voitu osoittaa samanarvoista eikä vähintään samanarvoista tehokkuutta verrattuna VCis-yhdistelmähoitoon.

Eturauhassyöpä

Randomoidussa faasin III monikeskustutkimuksessa tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli hormoneille resistentti metastasoitunut eturauhassyöpä. 1006 potilasta, joilla KPS oli = 60, randomoitiin seuraaviin hoitoryhmiin:

- Dosetakseli 75 mg/m² joka 3. viikko 10 sykliä.
- Dosetakseli 30 mg/m² kerran viikossa ensimmäisten 5 viikon ajan annettuna 6 viikon sykleissä, yhteensä 5 sykliä.
- Mitoksantroni 12 mg/m² joka 3. viikko 10 syklin ajan.

Kaikissa hoitoryhmissä annettiin hoidon ajan lisälääkityksenä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kahdesti päivässä.

Potilailla, jotka saivat dosetakselia joka 3. viikko, oli merkitsevästi pidempi kokonaiselossaoloaika kuin mitoksantroniryhmässä. Viikoittain dosetakselia saaneen hoitoryhmän elossaolon piteneminen ei poikennut tilastollisesti merkitsevästi verrokkina toimineesta mitoksantroniryhmästä. Tehoa osoittavat päätetapahtumat dosetakseliryhmissä verrattuna kontrolliryhmään on esitetty seuraavassa taulukossa:

Päätetapahtuma	Dosetakseli joka 3. viikko	Dosetakseli viikoittain	Mitoksantroni joka 3. viikko
Potilaita (lkm)	335	334	337
Mediaani elossaoloaika (kk)	18,9	17,4	16,5
CI 95 %	(17,0–21,2)	(15,7–19,0)	(14,4–18,6)
Suhteellinen riski	0,761	0,912	-
CI 95 %	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	-
p-arvo [†] *	0,0094	0,3624	-
Potilaiden lukumäärä	291	282	300
PSA** vaste (%)	45,4	47,9	31,7
CI 95 %	(39,5–51,3)	(41,9–53,9)	(26,4–37,3)
p-arvo *	0,0005	< 0,0001	-
Potilaita (lkm)	153	154	157
Kipuvaste (%)	34,6	31,2	21,7
CI 95 %	(27,1–42,7)	(24,0–39,1)	(15,5–28,9)
p-arvo *	0,0107	0,0798	-
Potilaiden lukumäärä	141	134	137
Kasvainvaste (%)	12,1	8,2	6,6
CI 95 %	(7,2–18,6)	(4,2–14,2)	(3,0–12,1)
p-arvo *	0,1112	0,5853	-

[†]Stratifioitu log-rank-testi

*Tilastollisen merkitsevyyden kynnyks = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

Koska viikoittaisen dosetakselihoitoon turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin dosetakselin annettuna 3 viikon välein, on mahdollista, että tietyt potilaat saattavat hyötyä viikoittaisesta dosetakselihoitosta.

Tilastollisesti merkittäviä eroja elämänlaatuun liittyen ei voitu todeta eri hoitoryhmien välillä.

Mahalaukun adenokarsinooma

Avoin satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetakselin turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi niiden potilaiden hoidossa, joilla oli mahalaukun metastasoiva adenokarsinooma, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen sairauteen. Yhteensä 445 potilasta, joiden KPS oli > 70 %, hoidettiin joko dosetakselilla (T) (75 mg/m² päivänä 1), yhdistettynä sisplatiiniin (C) (75 mg/m² päivänä 1) ja 5-fluorourasiiliin (F) (750 mg/m²/vrk 5 päivän ajan), tai sisplatiinilla (100 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1 000 mg/m²/vrk 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmän hoitajakso oli 3 viikkoa ja CF-ryhmän 4 viikkoa. Annettujen hoitajaksojen mediaanilukumäärä potilasta kohden oli TCF-hoitoryhmässä 6 (vaihteluväli 1–16) verrattuna CF-hoitoryhmän 4:ään (vaihteluväli 1–12). Aika taudin etenemiseen (TTP) oli ensisijainen päätetapahtuma. Riskin vähenemä taudin etenemiseen oli 32,1 % pienempi ja siihen liittyi merkittävästi pidempi TTP (p = 0,0004) TCF-hoitoryhmän eduksi. Myös kokonaiselossaoloaika, johon liittyi kuolleisuuden riskin vähenemä 22,7 %:lla oli merkittävästi pidempi (p = 0,0201) TCF-hoitoryhmän eduksi. Tulokset hoidon tehosta on yhdistetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinooman hoidossa

Päätetapahtuma	TCF n = 221	CF n = 224
Mediaani TTP (kuukausia) (CI 95 %)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
Suhteellinen riski (CI 95 %)	1,473 (1,189–1,825)	
*p-arvo	0,0004	
Mediaani elossaoloaika (kk) (CI 95 %)	9,2 (8,38–10,58)	8,6 (7,16–9,46)
2 vuoden arvio (%)	18,4	8,8
Suhteellinen riski (CI 95 %)	1,293 (1,041–1,606)	
*p-arvo	0,0201	
Kokonaisvaste (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-arvo	0,0106	
Etenevän taudin paras kokonaisvaste (%)	16,7	25,9

*Ei-stratifioitu log-rank-testi

Alaryhmä analyysit iän, sukupuolen ja rodun suhteen olivat edullisempia TCF-hoitoryhmälle verrattuna CF-hoitoryhmään.

Elosaoloajan päivittävä analyysi, joka suoritettiin 41,6 kuukauden mediaaniseuranta-ajalla, ei enää osoittanut tilastollisesti merkittävää eroa hoitoaarojen välillä, vaikkakin se oli edullisempi TCF-hoitoryhmälle ja osoitti, että TCF:n etu verrattuna CF:ään on selvästi havaittavissa 18–30 kuukauden kohdalla seurannan aikana.

Kaiken kaikkiaan tulokset elämänlaadun (QoL) ja kliinisen hyödyn suhteen osoittivat johdonmukaisesti TCF-hoitoryhmän paremmaksi. Verrattuna CF:llä hoidettuihin potilaisiin, TCF:llä hoidetuilla potilailla oli QLQ-C30-kyselylomakkeen perusteella pidempi aika kokonaisterveydentilan huonontumiseen 5 %:lla (p = 0,0121) ja pidempi aika Karnofskyn toimintakykyasteiden selkeään huononemiseen (p = 0,0088).

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen leveyteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiiniin 75 mg/m² ja 5-fluorourasiiliin 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste (= 25 % tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4–7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia 100 mg/m² yhdistettynä 5-fluorourasiiliin 1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste (= 25 % tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4–7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

Paikallista sädehoitoa annettiin joko konventionaalisesti fraktioituna (1,8–2,0 Gy kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa kokonaisannokseen 66–70 Gy asti), tai kiihdytettynä/hyperfraktioituna sädehoitona (kahdesti vuorokaudessa, fraktioiden välillä vähintään 6 tuntia, 5 päivänä viikossa). Kokonaisannokseksi suositellaan kiihdytetyssä hoidossa 70 Gy ja hyperfraktioidussa hoidossa 74 Gy. Kirurginen resektio oli sallittu kemoterapian jälkeen, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Potilaat TFP-ryhmässä saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia tai vastaavaa 500 mg suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 päivän ajan alkaen jokaisen syklin 5. päivänä.

Tutkimuksen ensisijainen päätapahtuma, aika ilman taudin etenemistä (PFS), oli merkittävästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään, $p = 0,0042$ (Mediaani PFS: 11,4 vs. 8,3 kuukautta, vastaavasti), keskimääräisen kokonaisseuranta-ajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika oli myös merkittävästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho ei-leikattavissa olevan, paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen leveyteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa (intent-to-treat-analyysi)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (CI 95 %)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Mukalettu suhteellinen riski (CI 95 %) *p-arvo	0,70 (0,55–0,89) 0,0042	
Mediaani elossaoloaika (kuukausia) (CI 95 %)	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
Suhteellinen riski (CI 95 %) **p-arvo	0,72 (0,56–0,93) 0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%) (CI 95 %) ***p-arvo	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
Paras kokonaisvaste tutkimushoitoon [kemoterapia ± sädehoito] (%) (CI 95 %) ***p-arvo	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
	0,006	

Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
(CI 95 %)		
Suhteellinen riski	0,72	
(CI 95 %)	(0,52–0,99)	
**p-arvo	0,0457	

Suhteellinen riski alle 1 suosii dosetakselin, sisplatiinin ja 5-FU:n yhdistelmähoitoa

*Cox-malli (vakiointi primaarikasvaimen paikan, TN-luokkien sekä WHO-suorituskykyluokan suhteen)

**Log-rank-testi

***Khiin neliö -testi

Elämänlaadun parametrit

TPF-hoitoa saaneet potilaat kokivat merkitsevästi vähemmän huonontumista elämänlaatua mittaavissa parametreissa verrattuna PF-hoitoryhmään (p = 0,01, käyttäen EORTC QLQ-C30-mittaria).

Kliinisen hyödyn parametrit

Toimintakykyä mittaavissa pään- ja kaulan syöpäpotilaiden PSS-HN-testeissä, jotka on suunniteltu mittaamaan puheen ymmärrettävyyttä, kykyä syödä julkisella paikalla ja ruokavalion laatua, tulokset olivat merkitsevästi paremmat TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään. Mediaaniaika WHO suorituskykyluokan ensimmäiseen huonontumiseen oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään. Kivun voimakkuuspisteet paranivat hoidon aikana molemmissa ryhmissä viitaten kivunhoidon olleen riittävää.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

Dosetakselin turvallisuus ja tehokkuus induktiokemoterapiassa potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä (SCCHN) arvioitiin satunnaistetussa monikeskus avoimessa faasin III tutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN ja joiden WHO:n mukainen suorituskyky oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimukseen osallistui myös potilaita, joiden kasvainta ei voitu teknisistä syistä leikata; potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli k.o. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainoastaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. Dosetakseliryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa.

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3–8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22–56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1.5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyks annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy /vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log rank -testi, p = 0,0058) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (suhteellinen riski (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29 %:a ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta

PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56–0,90; log rank –testi p = 0,004). Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Dosetakselin tehokkuus paikallisesti levinneen pään ja kaulan levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa (intent-to-treat-analyysi)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n= 246
Mediaani kokonaiselossaoloaika, kk (CI 95 %)	70,6 (49,0–NA)	30,1 (20,9–51,5)
Suhteellinen riski: (CI 95 %)	0,70 (0,54–0,90)	
*p-arvo	0,0058	
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kk) (CI 95 %)	35,5 (19,3–NA)	13,1 (10,6–20,2)
Suhteellinen riski: (CI 95 %)	0,71 (0,56–0,90)	
**p-arvo	0,004	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) kemoterapiaan (%) (CI 95 %)	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
***p-arvo	0,070	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) tutkimushoitoon (kemoterapia ± kemosädehoito), % (CI 95 %)	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
***p-arvo	0,209	

Suhteellinen riski pienempi kuin 1 suosii dosetakselin, sisplatiinin ja fluorourasiilin yhdistelmähoitoa

*Adjustoimaton log-rank-testi

**Adjustoimaton log-rank-testi, ei adjustoitu monimuuttujille

***Khiin neliö -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

NA – ei sovellettavissa (not applicable)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on luopunut vaatimuksestaan toimittaa tutkimustulokset dosetakselivalmisteen käytöstä lapsille rintasyöpään, ei-pienisoluisen keuhkosityöpään, eturauhassyöpään, mahalaukun karsinomaan ja pään ja kaulan alueen syöpään, lukuun ottamatta tyyppin II ja III nenänielun vähän erilaistunutta karsinoma (ks. kohta 4.2 pediatrisen käyttö).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Dosetakselin farmakokineetiikkaa on arvioitu syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet 20–115 mg/m² dosetakselia faasin I tutkimuksissa. Dosetakselin kineettinen profiili on annoksesta riippumaton ja vastaa farmakokineettista kolmitilamallia, joissa α-, β- ja γ-vaiheen puoliintumisajat ovat vastaavasti 4 minuuttia, 36 minuuttia ja 11,1 tuntia. Myöhäinen vaihe johtuu osaksi dosetakselin suhteellisen hitaasta poistumisesta perifeerisestä tilasta.

Jakautuminen

Yhden tunnin infuusiona annetun 100 mg/m² dosetakseliannoksen jälkeen saavutettiin keskimäärin 3,7 mikrog/ml huippupitoisuus plasmassa AUC-arvon ollessa vastaavasti 4,6 tuntia·mikrog/ml.

Kokonaispuhdistuma oli keskimäärin 21 litraa/tunti/m² ja vakaan tilan jakautumistilavuus keskimäärin 113 litraa. Yksilöiden välinen vaihtelu Kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetakseli sitoutuu yli 95 %:sti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Tutkimus, jossa käytettiin ¹⁴C-merkittyä dosetakselia, suoritettiin kolmella syöpäpotilaalla. Dosetakseli eliminoitui sekä virtsaan että ulosteeseen sytokromi P450:n välityksellä tapahtuneen tertbutyyliesteriryhmän oksidatiivisen metabolian jälkeen. Annostelusta radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan noin 6 % ja ulosteeseen 75 % seitsemän päivän kuluessa. Ensimmäisten 48 tunnin aikana 80 % radioaktiivisuudesta oli todettavissa ulosteesta yhtenä pää- ja kolmena vähäisempänä inaktiivisena metaboliittina sekä hyvin pieninä määrinä muuttumatonta lääkevalmistetta.

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli

Dosetakselin väestöfarmakokinetiikkaa käsittelevä analyysi on suoritettu 577 potilaalla. Farmakokineettisten muuttujien käsittelyssä käytetty malli oli hyvin lähellä sitä mallia, jota käytettiin faasin I tutkimuksissa. Potilaan ikä tai sukupuoli eivät muuta dosetakselin farmakokinetiikkaa.

Maksan vajaatoiminta

Pienessä potilasmäärässä (n = 23) kliinisen kemian tiedot viittasivat lievistä kohtalaiseen maksan toiminnan heikentymiseen (ALAT, ASAT vähintään 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, mihin liittyi myös alkalisin fosfaatin kohoaminen vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistumien alenemista keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2).

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievistä tai kohtalaiseen asteista nesteretentiaa eikä tietoja potilaista, joiden nesteretentio oli vaikeaa, ole saatavilla.

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

Yhdistelmänä käytettäessä dosetakseli ei vaikuta doksorubisiinin puhdistumaan eikä doksorubisiinolin (doksorubisiinin metaboliitin) tasoihin plasmassa. Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkeaineiden anto samanaikaisesti.

Kapesitabiini

Faasi I -tutkimuksessa, jossa selvitettiin kapesitabiinin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan ja päinvastoin, ei havaittu kapesitabiinilla olevan vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan (C_{max} ja AUC) eikä dosetakselilla kapesitabiinin päämetaboliitin, 5'-DFUR:n farmakokinetiikkaan.

Sisplatiini

Dosetakselin puhdistuma yhdistelmähoidossa sisplatiinin kanssa oli samanlainen kuin monoterapian jälkeen. Sisplatiinin farmakokineettinen profiili annosteltuna pian dosetakseli-infusion jälkeen on samanlainen kuin sisplatiinilla yksinään.

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

Dosetakselin, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhteisannostelulla 12 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, ei ollut vaikutusta yksittäisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Prednisoni ja deksametasoni

Prednisonin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoni-esilääkitystä tutkittiin 42 potilaalla.

Prednisoni

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetakselin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Dosetakselin on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* mikronukleus- ja kromosomiberraatio-testissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* mikronukleustestissä hiirellä. Kuitenkaan se ei indusoinut mutageenisuutta Ames-testissä tai CHO/HGPRT-geenimutaatiomäärityksessä. Tulokset vastaavat dosetakselin farmakologista vaikutusta.

Jyrsijöillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa todetut haittavaikutukset kiveksiin viittaavat siihen, että dosetakseli saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Etanoli, vedetön
Sitruunahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

Avattu injektio pullo

Kerta-antoon. Käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä heti, niin säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Valmiste on mikrobiologisista syistä laimennettava kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa ja käytettävä heti. Jos liuosta ei käytetä heti, niin säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Kun dosetakseli-infuusioliuos on lisätty suositellusti infuusiopussiin, se pysyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 8 tuntia, jos liuosta säilytetään alle 25 °C:ssa. Dosetakseli-infuusioliuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa (aikaan sisältyy 1 tunnin laskimoinfuusio).

Ohjeiden mukaan valmistetun infuusioliuoksen fysikaalinen ja kemiallinen stabiilius on osoitettu PVC-vapaisissa infuusiopusseissa 48 tuntiin saakka, kun sitä säilytetään 2 °C–8 °C:ssa.

Dosetakseli-infuusioliuos on ylikylläinen, joten se saattaa kiteytyä. Jos kiteitä ilmenee, liuosta ei saa enää käyttää, ja se on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektio pullo ulkokotelossa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Docetaxel Orion 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on Teflon®-pinnoitettu klorobutyyliekumisoljin ja alumiininen repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 1 ml konsentraattia.

Docetaxel Orion 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on Teflon®-pinnoitettu klorobutyyliekumisoljin ja alumiininen repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 4 ml konsentraattia.

Docetaxel Orion 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on Teflon®-pinnoitettu klorobutyyliekumisoljin ja alumiininen repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 8 ml konsentraattia.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Docetaxel Orion on syöpälääke ja kuten muidenkin potentiaalisesti toksisten yhdisteiden yhteydessä, varovaisuutta on noudatettava käsiteltäessä Docetaxel Orion –valmistetta ja valmistettaessa Docetaxel Orion -liuoksia. Käsineiden käyttöä suositellaan.

Jos Docetaxel Orion -konsentraatti tai infuusioliuos joutuu kosketuksiin ihon kanssa, pese ihoalue heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos Docetaxel Orion -konsentraatti tai infuusioliuos joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese limakalvot heti perusteellisesti vedellä.

Laskimoon annon valmistelut

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä muita 2 injektiopullon (konsentraatti ja liuotin) dose takselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen (Docetaxel Orion 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ja 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuos yhdessä injektiopullossa) kanssa.

Docetaxel Orion 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ja 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta EI tarvitse laimentaa liuottimella vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Injektiopullo on tarkoitettu kerta-antoon. Käytä injektiopullo heti avaamisen jälkeen.

Jos injektiopulloja säilytetään jääkaapissa, ota tarvittava määrä Docetaxel Orion -infuusiokonsentraattia sisältäviä koteleja ja anna niiden olla alle 25 °C:ssa 5 minuuttia ennen käyttöä.

Potilaan tarvitsemaan annokseen voidaan tarvita useampi kuin yksi Docetaxel Orion -infuusiokonsentraattiliuosta sisältävä injektiopullo. Vedä tarvittava määrä Docetaxel Orion -infuusiokonsentraattiliuosta kalibroituun ruiskuun 21 gaugen neulalla aseptisesti.

Docetaxel Orion 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ja 160 mg/8 ml -injektiopullojen dosetakselipitoisuus on 20 mg/ml.

Tarvittava määrä Docetaxel Orion -infuusiokonsentraattiliuosta injisoidaan kerralla (kertainjektiona) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on joko 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuosta.

Jos tarvittava dosetakseliannos on yli 190 mg, käytä infuusioliuosta enemmän siten, että dosetakselipitoisuus 0,74 mg/ml ei ylitä.

Sekoita keinuttelemalla infuusiopussia tai -pulloa käsin.

Infuusiopussin liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa alle 25 °C:ssa; aikaan sisältyy potilaalle annettava 1 tunnin infuusio.

Muiden parenteraalisten valmisteiden tavoin Docetaxel Orion -infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä, ja sakkaa sisältävät liuokset on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32007 (20 mg/ml)
32008 (80 mg/4 ml)
32009 (160 mg/8 ml)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.5.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.8.2018