

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Pfizer 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg dosetakselia.

20 mg/2 ml injektiopullo

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg dosetakselia.

80 mg/8 ml injektiopullo

Yksi 8 ml:n injektiopullo sisältää 80 mg dosetakselia.

160 mg/16 ml injektiopullo

Yksi 16 ml:n injektiopullo sisältää 160 mg dosetakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

20 mg/2 ml injektiopullo

Yksi 2 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 0,46 ml vedetöntä etanolia (363 mg).

80 mg/8 ml injektiopullo

Yksi 8 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 1,84 ml vedetöntä etanolia (1 452 mg).

160 mg/16 ml injektiopullo

Yksi 16 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 3,68 ml vedetöntä etanolia (2 904 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3 LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos.

4 KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

- Docetaxel Pfizer yhdistelmänä doksorubisiinin 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 tapauksiin, joihin kemoterapia soveltuu kansainvälisten vakiintuneiden varhaisen vaiheen rintasyövän ensisijaisen hoidon kriteerien mukaan (ks. kohta 5.1).

- Docetaxel Pfizer yhdistelmänä doksorubisiin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastaattista rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa tähän sairauteen.
- Docetaxel Pfizer monoterapia on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastaattista rintasyöpää ja joilla aikaisempi hoito solunsalpaajilla ei ole tehonnut. Aiempaan kemoterapiaan on pitänyt kuulua antrasykliini tai alkyloiva aine.
- Docetaxel Pfizer yhdistelmänä trastutumabin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät ole saaneet metastaattiseen tautiin kemoterapiaa.
- Docetaxel Pfizer yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastaattista rintasyöpää, johon solunsalpaajahoito ei ole tehonnut. Aiempaan hoitoon on pitänyt kuulua antrasykliini.

Ei-pienisolainen keuhkosyöpä

- Docetaxel Pfizer on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastaattinen ei-pienisolainen keuhkosyöpä, kun aiempi syövän kemoterapia ei ole tehonnut.
- Docetaxel Pfizer yhdistelmänä sisplatiinin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastaattista ei-pienisoluista keuhkosyöpää, jota ei voida leikata, ja jotka eivät tämän sairauden hoitoon ole aiemmin saaneet kemoterapiaa.

Eturauhassyöpä

Docetaxel Pfizer yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu hormoneille resistentin metastaattisen eturauhassyövän hoitoon.

Mahalaukun adenokarsinooma

Docetaxel Pfizer yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat mahalaukun metastaattista adenokarsinoomaa, mukaan lukien GE-junktion adenokarsinooma, ja jotka eivät ole aiemmin saaneet metastaattiseen tautiin kemoterapiaa.

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

Docetaxel Pfizer annetaan vain laskimoon.

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

Suosittu annostus:

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

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

Dosetakselia annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin liittäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m^2 ja syklofosfamidin 500 mg/m^2 antamisesta joka 3. viikko kuuden syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös annoksen säätäminen hoidon aikana).

Paikallisesti levinneen tai metastaattisen rintasyövän hoidossa yksinään käytettävänä dosetakselin suositeltu annos on 100 mg/m^2 . Ensilinjan hoitona yhdessä doksorubisiinin (50 mg/m^2) kanssa käytettävän dosetakselin suositusannos on 75 mg/m^2 .

Yhdessä trastutsumabin kanssa käytettävän dosetakselin suositeltu annos on 100 mg/m^2 joka 3. viikko, kun trastutsumabi annostellaan joka viikko. Rekisteröintitutkimuksessa dosetakselihoito aloitettiin ensimmäistä trastutsumabiannosta seuraavana päivänä. Seuraavat dosetakseliannokset annettiin välittömästi trastutsumabi-infuusion päättymisen jälkeen, jos aiempi trastutsumabiannos oli hyvin siedetty. Trastutsumabin annos ja antotapa ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

Yhdessä kapesitabiinin kanssa käytettävän dosetakselin suositeltu annos on 75 mg/m^2 joka 3. viikko kapesitabiiniannoksen ollessa 1250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen seuraa 1 viikon tauko. Kapesitabiini-tabletit otetaan 30 min. kuluessa ruokailun jälkeen. Kapesitabiiniannos lasketaan ihon pinta-alan mukaan (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto).

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 , jota seuraa välittömästi sisplatiini 75 mg/m^2 30-60 minuutin kuluessa. Platinapohjaisen kemoterapian epäonnistumisen jälkeen suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 monoterapiana.

Eturauhassyöpä

Suosittelu annos dosetakselia on 75 mg/m^2 . Prednisonia tai prednisolonia annetaan 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta yhtäjaksoisesti (ks. kohta 5.1).

Mahalaukun adenokarsinoma

Suosittelu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m^2 1-3 tunnin infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m^2 päivässä annettuna 24 tunnin infuusiona 5 päivän ajan alkaen sisplatiini-infuusion jälkeen. Hoito toistetaan joka 3. viikko. Potilaiden tulee saada antiemeettia esilääkityksenä ja riittävä nesteytys ennen sisplatiinin annostelua. G-CSF:ää tulee käyttää profylaktisesti hematologisen toksisuuden vähentämiseksi (ks. myös Annoksen säätäminen 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 kuuluvat potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Pään ja kaulan alueen ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen 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. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

Pään ja kaulan alueen paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin – 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 1000 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona päivien 1 – 4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 hoitosykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosten säätämiseksi ks. niitä koskevat valmisteyhteenvedot.

Annoksen säätäminen hoidon aikana

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 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 potilaalla on edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m², hoito on keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

Rekisteröintitukimuksessa potilaille, jotka saivat rintasyövän liitännäishoitoa ja joilla esiintyi komplisoitunut neutropenia (mukaan lukien pitkittynyt neutropenia, kuumeinen neutropenia tai infektio) suositeltiin G-CSF:n käyttöä profylaktisesti (esim. päivät 4 – 11) kaikissa seuraavissa sykleissä. Potilaille, jotka jatkossa edelleen saivat tämän reaktion, tuli jatkaa G-CSF-hoitoa ja pienentää dosetakseliannosta 60 mg:aan/m².

Kliinisessä käytössä neutropenia saattaa kuitenkin ilmaantua aikaisemmin. Siten G-CSF:n käytön tulisi perustua potilaiden neutropeniariskiin ja voimassa oleviin suosituksiin. Potilaille, joille kehittyi asteen (G) 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 verihituleiden määrä alimmillaan on ollut edellisen hoitokuurin aikana < 25000 solua/mm³, tai potilaiden, joilla esiintyy kuumeista neutropeniaa, tai potilaiden, joilla esiintyy vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee seuraavilla kerroilla pienentää 65 mg:aan/m². Sisplatiinin annoksen pienentämisen osalta ks. vastaava valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran asteen 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli / kapesitabiini- hoitoon asti, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät tasolle 0 – 1. Jatka hoitoa 100 % :lla aloitusannoksella.
- Jos potilaalla ilmenee toisen kerran asteen 2 toksisuus tai ensimmäisen kerran asteen 3 toksisuus missä tahansa hoitosyklin vaiheessa, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät tasolle 0 – 1. Jatka hoitoa sen jälkeen dosetakseliannoksella 55 mg/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai asteen 4 toksisuuden ilmetessä keskeytä dosetakseliannos.

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

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. Asteen 4 trombosytopeniatapauksessa tulee dosetakseliannos pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Potilaita ei pidä hoitaa uudelleen dosetakselilla seuraavilla hoitjaksoilla ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle > 1500 solua/mm³ ja verihiutaleet ovat korjaantuneet tasolle > 100 000 solua/mm³. Keskeytä hoito, jos nämä toksisuudet jatkuvat. (Ks. kohta 4.4.).

Dosetakselin ja sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin (5-FU) yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden GI-toksisuutta koskevat annoksen säätämissuosituksen:

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

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annoksen säätäminen, ks. niitä koskevat valmisteyhteenvetot.

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa potilaat saivat dosetakselilla annettavaa induktiohoitoa paikallisesti levinneeseen ei leikattavissa olevaan levyepiteelisyöpään SCCHN ja joille kehittyi komplisoitunut neutropenia (mukaan lukien pitkittynyt neutropenia, kuumeinen neutropenia tai infektio), suositeltiin G-CSF:n käyttöä ennaltaehkäisevästi (esim. päivinä 6-15) kaikissa seuraavissa sykleissä.

Erityiset potilasryhmät:

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt: 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 alkaalinen 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 alkaalinen 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 kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli $> 1,5 \times \text{ULN}$ sekä alkaalinen fosfataasi $> 2,5 \times \text{ULN}$, ja bilirubiini $> 1 \times \text{ULN}$ näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakselia pidä käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Tietoja ei ole saatavilla niistä potilaista, joilla on esiintynyt maksan vajaatoimintaa kun he ovat saaneet dosetakselia jollakin muulla käyttöaiheella annetussa yhdistelmähoitossa.

Lapset ja nuoret: Käytöstä lapsille on vain vähän kokemusta.

Iäkkäät henkilöt: Farmakokineettisten väestötutkimusten perusteella iäkkäitä potilaita varten ei ole erityisiä käyttöohjeita.

Yhdessä kapesitabiinin kanssa 60-vuotiaille tai sitä vanhemmille suositellaan kapesitabiinin aloitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto).

4.3 Vasta-aiheet

Dosetakseli on vasta-aiheinen potilailla

- joiden tiedetään olevan yliherkkiä dosetakselille tai mille tahansa sen apuaineelle.
- joiden verihiutalemäärä lähtötilanteessa on < 1500 solua/ mm^3 .
- joilla on vakava maksan vajaatoiminta, koska tietoja ei ole saatavissa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Hematologia

Neutropenia on yleisin dosetakseliin liittyvä haittavaikutus. Neutrofiilien pohjalukema on esiintynyt keskimäärin 7. hoitopäivän kohdalla, mutta aikaväli saattaa olla lyhyempi aiemmin runsaasti lääkityillä potilailla. Täydellistä verenkuvaa tulee seurata säännöllisesti kaikilla dosetakselihoitoa saavilla potilailla. Potilaita tulee hoitaa uudelleen dosetakselilla silloin, kun neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle ≥ 1500 solua/ mm^3 (ks. kohta 4.2).

Dosetakselihoidon aikana ilmaantuvan vakavan neutropenian (< 500 solua/ mm^3 seitsemän päivää tai kauemmin) tapauksessa suositellaan annoksen pienentämistä jäljellä olevien hoitoperiodien ajaksi tai asianmukaisten oireenmukaisten hoitotoimenpiteiden käyttöä (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joita oli hoidettu dosetakselilla yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin (TCF) kanssa tai yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosamidin (TAC) kanssa, kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisiä infektioita esiintyi vähemmän, kun potilaat saivat profylaktisesti G-CSF:ää. TCF:llä hoidettujen potilaiden tai TAC-hoitoa (rintasyöpään) saaneiden potilaiden tulee saada profylaktisesti G-CSF:ää komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio) riskin

pienentämiseksi. TCF:ää tai TAC-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Yliherkkyyshoito

Yliherkkyyshoitojen havaitsemiseksi potilaita tulee tarkkailla tiiviisti, varsinkin ensimmäisen ja toisen dosetakseli-infuusion aikana. Yliherkkyyshoitoja saattaa esiintyä muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta, tämän vuoksi hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Mikäli yliherkkyyshoitoja esiintyy, lievät oireet kuten punoitus tai paikalliset ihoreaktiot eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Vaikeat reaktiot, kuten voimakas hypotensio, bronkospasmi tai yleistynyt ihottuma/punoitus, vaativat kuitenkin välitöntä dosetakseli-infuusion keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Potilaita, joille on kehittynyt vaikeita yliherkkyyshoitoja, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla. Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyshoitojen paklitakselista, voi olla suurempi riski saada yliherkkyyshoito dosetakselista, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyyshoito. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoitojen aloituksen aikana.

Ihoreaktiot

Raajoissa (kämmenet ja jalkapohjat) esiintyvää paikallista ihon punoitusta, johon liittyy turvotusta ja jota seuraa hilseily, on havaittu. Vaikeita oireita on raportoitu, kuten eruptioita, joita on seurannut hilseily ja jotka johtivat dosetakselihoitojen keskeyttämiseen tai lopettamiseen (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 pneumoniitaa/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. Dosetakselihoitojen keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoidon varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoitojen 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 alkaalinen fosfataasinsa (AFOS) 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempia. Näitä vaikeita haittavaikutuksia ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemat mukaan lukien sepsis, mahdollisesti kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot sekä kuumeinen neutropenia, infektiot, trombositopenia, stomatiitti ja astenia. Dosetakselin suositeltu annos on sen vuoksi 75 mg/m² potilailla, joiden maksan toimintakokeet (LFT) ovat kohonneet. Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoitojen aloittamista ja ennen kutakin hoitojaksoa (ks. kohta 4.2).

Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertainen ja alkaalinen fosfataasi yli 6-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, annoksen pienentämistä ei voida suositella, eikä dosetakseliä pidä käyttää näillä potilailla muutoin kuin silloin, jos se on ehdottomasti aiheellista. Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN sekä alkaalinen 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 jollakin muulla käyttöaiheella annetussa yhdistelmähoidossa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Docetaxel Pfizer 10 mg/ml -infuusioliuos sisältää PEG300:aa, joka saattaa lisätä munuaistoksisuutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Hermosto

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

Koska dosetakseli sisältää etanolia (182 mg/ml), tulee ottaa huomioon mahdolliset hermostoon kohdistuvat ja muut haittavaikutukset. Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

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 edelleen seurata hoidon aikana (esim. joka 3. kuukausi), jotta voidaan helpommin löytää ne potilaat, joille saattaa kehittyä sydämen toiminnan häiriöitä. Katso tarkemmat tiedot trastutsumabin valmisteyhteenvedosta.

Kammion 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).

Suositellaan 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 tulee käyttää raskaudenehkäisyä (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).

Muuta huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoansulatuselimistön reaktiot

Oireet, kuten alkava vatsakipu ja arkuus, kuume ja ripuli, joihin voi liittyä neutropenia, saattavat olla ruoansulatuskanavaan liittyvän vakavan toksisuuden varhaisia merkkejä ja ne tulee arvioida ja hoitaa viipymättä.

Sydämen vajaatoiminta

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

Dosetakseli-, doksorubisiini- ja syklofosfamidi-hoitoa (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 kokonaiseelossaoloaikaan (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 sitä vanhempia yli 75-vuotiaita oli 68. Joka kolmas viikko hoitoa saaneilla potilailla kynsimuutosten ilmaantuvuus $\geq 10\%$ oli suurempi kuin 65-vuotiailla tai suurempi kuin nuoremmilla potilailla. Kuumeen, ripulin, anoreksian ja perifeerisen turvotuksen $\geq 10\%$ ilmaantuvuus oli suurempi 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla verrattuna alle 65-vuotiaisiin.

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilaasta (221 potilasta tutkimuksen faasissa III ja 79 potilasta faasissa II), joita hoidettiin dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiliin, 74 oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 4 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli iäkkäillä henkilöillä suurempi kuin nuoremmilla potilailla. Seuraavien haittavaikutusten ilmaantuvuus (kaikki asteet): letargia, stomatiitti, neutropeeniset infektiot oli $\geq 10\%$ korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. TCF:llä hoidettuja iäkkäitä henkilöitä tulee tarkkailla huolellisesti.

Käyttö pediatrialle potilaille

Pediatriset potilaat

Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Apuaineet

20 mg/2 ml injektiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 tilavuusprosenttia vedetöntä etanolia (alkoholia) eli 363 mg per injektiopullo, mikä vastaa 9 ml olutta, 4 ml viiniä.

80 mg/8 ml injektiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 tilavuusprosenttia vedetöntä etanolia (alkoholia) eli 1 452 mg per injektiopullo, mikä vastaa 37 ml olutta, 15 ml viiniä.

160 mg/16 ml injektiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 tilavuusprosenttia vedetöntä etanolia (alkoholia) eli 2 904 mg per injektiopullo, mikä vastaa 74 ml olutta, 31 ml viiniä.

Haitallinen alkoholismissa.

Otettava huomioon raskaana olevilla tai imettäville naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

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 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 dosetakselin puhdistuman huomattavaan vähenemiseen 49 %:lla 7 potilaan farmakokineettisessä tutkimuksessa.

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

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

Dosetakselin, dokсорubisiinin ja syklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti. Pieni aineisto yhdestä avoimesta tutkimuksesta viittasi dosetakselin ja karboplatiinin väliseen yhteisvaikutukseen. Dosetakseliin yhdistettynä karboplatiinin puhdistuma oli noin 50 % suurempi verrattuna monoterapiana käytetyille karboplatiinille aiemmin raportoituihin arvoihin.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Dosetakselin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavilla tietoa. *In vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet dosetakselin olevan sekä embryo- että fetotoksisen kaniineilla ja rotilla ja alentavan fertiilitettä rotilla (ks. kohta 5.3). Dosetakseli, kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, saattaa aiheuttaa vahinkoa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana oleville

naisille. Tästä syystä dosetakselia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottomasti aiheellista naisen kliinisen tilan vuoksi.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy:

Dosetakselia saavia hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista ja mikäli nainen tulee raskaaksi, on hänen ilmoitettava tästä välittömästi hoitavalle lääkärille. Tehokasta ehkäisyä tulee käyttää hoidon aikana ja enintään 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys:

Dosetakseli on lipofiilinen aine, mutta ei tiedetä, erittykö se ihmisen rintamaitoon. Imetettäviin lapsiin mahdollisesti kohdistuvan haittavaikutuksen vuoksi imettäminen tulee siksi lopettaa dosetakselihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys:

Nisäkkäiden toksisuustutkimuksissa havaitut kiveksiin kohdistuvat haittavaikutukset osoittavat, että dosetakseli saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä.

Dosetakselilla voi olla genotoksisia vaikutuksia. Sen takia dosetakselihoitoa saavia miehiä kehoitetaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja enintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen sekä pyytämään neuvoa sperman ottamisesta varastoon ennen hoitoa, sillä palautumattoman hedelmättömyyden mahdollisuus on olemassa dosetakselihoidon vuoksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

Haittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti tai todennäköisesti Docetaxel Pfizer -valmisteesta on saatu:

- 1312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin 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 doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä

sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).

- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpää sairastavaa potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity Criteria:n (aste 3=G3, aste 3-4=G3/4 ja aste 4=G4) COSTART- ja MedDRA-luokittelujen mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tuntematon (koska 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 asteet), joita raportoitiin ≥ 10 %. Vakavien haittatapahtumien (SAE) ilmaantuvuus lisääntyi trastutsumabi-yhdistelmähoidoryhmässä (40 % vs. 31 %) ja asteen 4 ei-vakavien haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuus samoin (34 % vs. 23 %) verrattuna dosetakselin monoterapiaan.

Kapesitabiini-yhdistelmähoidossa yleisimmin hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista (≥ 5 %) ilmoitettiin faasin III tutkimuksessa rintasyöpäpotilailla, joiden hoito antrasykliinillä oli epäonnistunut (ks. kapesitabiinin valmisteyhtenveto).

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 ihottuma/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 luonteenomaista tuntoharhat, tuntohäiriöt ja kipu, johon liittyy polttelua. Neuromotorisille haittoille on yleensä tyypillistä voimattomuus.

Iho ja ihonalainen kudos:

Palautuvia 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), 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 dosetakselihoidon 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 infuusiopaikassa olivat yleensä lieviä ja niitä olivat hyperpigmentaatio, inflammaatio, punoitus tai ihon kuivuus, flebiitti tai ekstravasaatio ja laskimoturvotus.

Nesteretentio, joka käsittää sellaisia haittoja kuin perifeerinen turvotus ja harvemmin nesteen kerääntyminen keuhkopussiin, sydänpussiin tai vatsaonteloon sekä painonnousu. Perifeerinen turvotus alkaa yleensä alarajoista ja se voi yleistyä painon noustessa 3 kg tai enemmän. Nesteretention esiintymistiheys ja vaikeusaste kumuloituvat (ks. kohta 4.4).

Dosetakseli 100 mg/m² monoterapiana rintasyövän hoidossa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1 , < 10 % potilaista	Melko harvinaiset haittavaikutukset ≥ 0,1 , < 1 % potilaista
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7%; mukaan lukien sepsis ja pneumonia, joka on kuolemaanjohtava 1,7 % :ssa)	Infektiot, joihin 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 (0,5 %)
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea: 2,7 %)		
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %)	Ummetus (vaikea: 0,2 %) Vatsakipu (vaikea: 1	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)

	Ripuli (G3/4: 4 %) Pahoinvointi (G3/4: 4 %) Oksentelu (G3/4: 3 %)	%) Maha-suolikanavan verenvuoto (vaikea: 0,3 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia Ihoreaktio (G3/4: 5,9 %) Kynsimuutokset (vaikea: 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea: 1,4 %)	Nivelsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesterentio (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 alkaalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %) G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 3 %) G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos:

Harvinainen: Verenvuotoepisodit, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Tuntematon: Leukopenia

Hermosto:

Tiedot oireiden palautumisesta on olemassa 35,3 % :sta potilaista, joille dosetakseli 100 mg/m² -monoterapien seurauksena kehittyi neurotoksisuus. Oireet helpottuivat spontaanisti 3 kuukauden kuluessa.

Iho ja ihonalainen kudos:

Erittäin 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 1000 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) viivästyy esilääkityillä potilailla verrattuna potilaisiin jotka eivät saa esilääkitystä (keskimääräinen kumulatiivinen annos 489,7 mg/m²). Kuitenkin sitä on raportoitu joillakin potilailla hoidon alkujaksojen aikana.

Dosetakseli 75 mg/m² monoterapiana rintasyövän hoidossa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, < 10 % potilaista
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 haitat	Astenia (vaikea: 12,4 %) Nesteretentio (vaikea: 0,8 %) Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2 %)

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubiinin kanssa rintasyövän hoidossa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, < 10 % potilaista	Melko harvinaiset haittavaikutukset ≥ 0,1, < 1 % potilaista
Infektiot	Infektiot (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 kudus	Alopesia Kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %) Iho-oireet (ei vaikea)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 8,1 %) Nesteretentio (vaikea: 1,2 %) Kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen	G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 1 %) G3/4 ALAT:n

		(< 2,5%) G3/4 Veren alkaalisin fosfaatin kohoaminen (< 2,5%)	kohoaminen (< 1 %)
--	--	--	--------------------

Dosetaksi 75 mg/m² yhdistelmänä sisplatiinin kanssa rintasyövän hoidossa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, < 10 % potilaista	Melko harvinaiset haittavaikutukset ≥ 0,1, < 1 % potilaista
Infektiot	Infektiot (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	Alopesia		

kudos	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 %) Nesteretentio (vaikea 0,7 %) Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan 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 alkaalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

Dosetakseli 100 mg/m² yhdistelmänä trastutsumabin kanssa rintasyövän hoidossa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, < 10 % potilaista
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %) Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropenian, johon liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat 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 kudος	Alopesia Eryteema Ihottuma Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky Nivelsärky Raajasärky Luukipu Selkäsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia Perifeerinen turvotus Kuume Upumus Limakalvotulehdus Kipu Influenssan kaltaiset oireet Rintakipu Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakselin 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä.

Veri ja imukudos:

Hyvin yleinen: Hematologinen toksisuus kasvoi trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla, verrattuna pelkkään dosetakseliin (32 % G3/4 neutropenia vs. 22 % käyttäen NCI-CTC kriteerejä). Todellinen arvio on todennäköisesti suurempi, sillä yksinään käytettynä

dosetakselin (100 mg/m²) tiedetään aiheuttavan neutropeniaa 97 %:lla potilaista ja vaikeasteisempaa neutropeniaa (G4) 76 %:lla potilaista verisolujen alimpaan arvoon perustuen. Kuumeisen neutropenian/neutropeenisen sepsiksen ilmaantuvuus oli myös lisääntynyt potilailla, joita hoidettiin trastutsumabilla ja dosetakselilla (23 % vs. 17 % pelkkää 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 trastutsumabi -ryhmässä 64 % potilaista oli saanut aiemmin antrasykliinejä liitännäishoitona, kun taas pelkkää dosetakselia saaneiden ryhmässä sitä oli saanut 55 % potilaista.

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa rintasyövän hoidossa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, <10 % potilaista
Infektiot		Suun kandidiaasi (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %) Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4: 1 %) Ruokahalun heikkeneminen	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		Painon lasku G3/4 veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa rintasyövän hoidossa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, < 10 % potilaista
Infektiot	Infektiot (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/faryngiitti (G3/4: 0,9 %) Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	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 %)	

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, < 10 % potilaista	Melko harvinaiset haittavaikutukset ≥ 0,1 , < 1 % potilaista
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,2 %) Neutropeeniset infektiot. Ei sepsiksestä aiheutuneita kuolemia.		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 4,3 %) Neutropenia (G3/4: 65,5 %) Trombosytopenia (G3/4: 2,0 %) Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,1 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4: 2,2 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,7 %) Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %) Kortikaaliset häiriöt (G3/4: 0,3 %) Pikkuaivohäiriöt (G3/4: 0,1 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %)
Tutkimukset	Painon nousu tai lasku (G3/4: 0,3 %)		
Silmät		Kyynelvuodon häiriöt (G3/4: 0,1%) Konjunktiviitti (G3/4: 0,3 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,1 %)	

		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	
Verisuonisto	Vasodilataatio (G3/4: 0,9 %)	Hypotensio (G3/4: 0 %)	Laskimotulehdus (G3/4: 0 %) Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,1 %) Stomatiitti (G3/4: 7,1 %) Oksentelu (G3/4: 4,3 %) Ripuli (G3/4: 3,2 %) Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,5 %)	Koliitti/enteriitti/paksusuolen perforaatio
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia Ihotoksisuus (G3/4: 0,7 %) Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,8 %) Nivelsärky (G3/4: 0,4 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Astenia (G3/4: 11 %) Kuume (G3/4: 1,2 %) Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,4 %)		

Hermosto:

TAX316-tutkimuksessa perifeerinen sensorinen neuropatia alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle 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. GEIGAM 9805 -tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen sensorinen neuropatia jatkui seurantajaksolle 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 kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla todettiin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta yli 30 päivän kuluttua hoitojakson jälkeen. Kaksi potilasta TAC-ryhmässä ja neljä potilasta FAC-ryhmässä kuoli 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 kudokset:

TAX316-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) alopesian todettiin jatkuvan 29:llä TAC-ryhmän potilaalla (3,9 %) ja 16:lla FAC-ryhmän potilaalla (2,2 %).

GEICAM 9805 -tutkimuksessa alopesia, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolla, 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 %). Amenorrean havaittiin jatkuvan edelleen 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 amenorrean, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle havaittiin jatkuvan 18:lla TAC-ryhmän potilaalla (3,4 %) ja 5:llä FAC-ryhmän potilaalla (1,0 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) amenorrean 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 hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, havaittiin jatkuvan 119 TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,0 %) ja 23:lla FAC-ryhmän 736 potilaasta (3,1 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) perifeerisen turvotuksen havaittiin jatkuvan 19:llä TAC-ryhmän potilaalla ja 4:llä (0,5 %) FAC-ryhmän potilaalla.

TAX316-tutkimuksessa imunesteturvotus, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle 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 seurantajaksole 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 seurantajaksole 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 seurantajaksole 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 seurantajaksole 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

TAX316-tutkimuksen 10 vuoden seurannanjälkeen raportoitiin akuuttia leukemiaa 3 potilaalla 744:stä TAC-potilaasta (0,4 %) ja 1 potilaalla 736:sta FAC-potilaasta (0,1 %). Yksi TAC-ryhmän potilas ja 1 FAC-ryhmän potilas (0,1 %) kuoli akuuttiin myelooiseen leukemiaan seurantajakson aikana (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta). Myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin 2 potilaalla 744:stä TAC-potilaasta (0,3 %) ja 1 potilaalla 736:sta FAC-potilaasta (0,1 %).

GEICAM 9805 -tutkimuksessa 10 vuoden seurantajakson jälkeen akuuttia leukemiaa esiintyi yhdellä potilaalla (0,2 %) 532 potilaasta TAC-ryhmässä. Yhtään tapausta ei raportoitu FAC-ryhmän potilaista. Kummassakaan tutkimusryhmässä ei diagnosoitu yhtään myelodysplastista oireyhtymää sairastavaa potilasta.

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa mahalaukun adenokarsinoomassa:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, <10 % potilaista
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %).
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %) Neutropenia (G3/4: 83,2 %) Trombosytopenia (G3/4: 8,8 %) Kuumeinen neutropenia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %).	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %) Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %).
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4:

		0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 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 kudος	Alopesia (G3/4: 4,0 %).	Ihottuma, kutina (G3/4: 0,7 %) Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %) Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %).
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 11,7 %).	
Infektiot	Neutropeeninen infektio Infektiot (G3/4: 11,7 %).	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %) Kuume (G3/4: 2,3 %) Nesteretentio (vaikea/henkeä uhkaava: 1 %).	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %).	

Veri ja imukudos:

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 17,2 %:lla ja neutropeenista infektiota 13,5 %:lla potilaista G-CSF:n käytöstä riippumatta. G-CSF:ää käytettiin sekundaariprofylaksiassa 19,3 %:lla potilaista (10,7% hoitajaksoista). Kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisia infektiota esiintyi 12,1 %:lla ja vastaavasti 3,4 %:lla potilaista, kun potilaat saivat profylaksina G-CSF:ää, ilman profylaktista G-CSF:ää 15,6 %:lla ja 12,9 %:lla potilaista (ks. kohta 4.2).

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa pään ja kaulan alueen syövässä:

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, < 10 % potilaista	Melko harvinaiset haittavaikutukset ≥ 0,1, < 1 % potilaista
Infektiot	Infektiot (G3/4: 6,3 %) Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	

kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
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		Sydänlihasiskemia (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 Esophagiitti/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		Painon nousu	
-------------	--	--------------	--

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset ≥ 10 % potilaista	Yleiset haittavaikutukset ≥ 1, < 10 % potilaista	Melko harvinaiset haittavaikutukset ≥ 0,1 , < 1 % potilaista
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeninen infektio	
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	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		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihasiskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %) Stomatiitti (G3/4: 20,7 %) Oksentelu (G3/4: 8,4 %) Ripuli (G3/4: 6,8 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %) Vatsakipu (G3/4: 1,2 %) Vatsan alueen	

	Esofagiitti/nielemisvaikeus/ nielemiskipu (G3/4: 12,0 %) Ummetus (G3/4: 0,4 %)	verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %) Kutiava ihottuma	Kuiva iho Hilseilevä ihottuma	
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	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta:

Hyvän- ja pahanlaatuiset neoplasmat (mukaanlukien kystat ja polyypit):

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

Veri ja imukudos:

Luuydinsuppressiota ja muita hematologisia häirtäviä vaikutuksia 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.

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Elektrolyyttitasapainon häiriöitä on ilmoitettu. Hyponatremiatapauksia on ilmoitettu ja ne ovat useimmiten liittyneet elimistön kuivumiseen, oksenteluun ja pneumoniaan.

Hypokalemiaa, hypomagnesemiaa ja hypokalsemiaa todettiin yleensä maha-suolikanavan häiriöiden ja erityisesti ripulin yhteydessä.

Hermosto:

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

Silmät:

Yksittäisiä ohimeneviä näköhäiriötapauksia (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkevalmisteen infuusion aikana ja yliherkkyysoireisiin liittyen on raportoitu erittäin harvoin. Häiriöt korjaantuivat infuusion päätyttyä. Joitakin kyynelvuototapauksia on raportoitu joko yksinään tai konjunktiviittiin liittyneenä samoin kuin joitakin kyynelkanavan tukkeutumistapauksia, joissa tukkeutuminen on aiheuttanut runsaan kyynelvuodon. Rakkulaista makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen dosetakseliinihoidon yhteydessä.

saaneilla potilailla.

Kuulo ja tasapainoelin:

Joitakin ototoksisuus-, kuulohäiriö- ja/tai kuulon menetystapauksia on raportoitu.

Sydän:

Joitakin sydäninfarktitapauksia on raportoitu.

Kammion 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 interstiaalista pneumoniaa/pneumoniittia, interstiaalista keuhkosairautta, keuhkoedeemaa, hengityksen vajaatoimintaa (joskus kuoleman aiheuttaneita) ja keuhkofibroosia on ilmoitettu harvoin. Harvoja tapauksia sädepneumoniitista on raportoitu samanaikaisesti sädehoitoa saaneilla potilailla.

Ruoansulatuselimistö:

Ruoansulatuskanavan haitoista tai perforaatiosta, iskeemisestä koliitista, koliitista tai neutropeenisestä enterokoliitista aiheutuneita dehydraatitapauksia on raportoitu. Harvoja tapauksia ileuksesta ja suolen tukkeutumisesta on raportoitu.

Maksa ja sappi:

Hyvin harvoja hepatiittitapauksia, jotka joskus ovat johtaneet kuolemaan, on raportoitu ensisijaisesti potilailla, joilla jo aiemmin on ollut maksan toimintahäiriöitä.

Iho ja ihonalainen kudos:

Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoja tapauksia iho-oireisia lupus erythematosus -tapauksia ja suurirakkulaista ihottumaa, kuten erythema multiformea, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Joissakin tapauksissa muut samanaikaiset tekijät ovat voineet vaikuttaa näiden oireiden kehittymiseen. Dosetakselin yhteydessä on raportoitu skleroderman kaltaisia muutoksia, joita usein edeltää perifeerinen lymfedeema. Pysyvää alopesiaa on raportoitu (yleisyys tuntematon).

Munuaiset ja virtsatiet:

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 oligurian tai verenpaineen laskun episodeja.

Vammat ja myrkytykset:

Sädehoidon lopettamisoireita ja sädehoitopneumoniittia on raportoitu harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti sädehoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Yliannostuksesta on muutamia raportteja. Dosetakselin yliannostukseen ei ole tunnettua antidootia. Yliannostuksen sattuessa potilaan elintoimintoja on valvottava tarkasti erikoisyksikössä. Haittavaikutusten paheneminen voi olla odotettavissa yliannostustapauksissa. Yliannostuksen primäärit odotettavissa olevat komplikaatiot saattavat olla luuydinloma, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilaan tulee saada terapeutista 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: L01CD 02

Prekliiniset tiedot

Dosetakseli on syöpälääke, joka voimistaa tubuliinin järjestymistä pysyviksi mikrotubuleiksi 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 solujen mikrotubulusverkoston, joka on välttämätön elävän solun mitoottisille ja interfaasin aikaisille solutoiminnoille.

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

Kliiniset tiedot

Rintasyöpä

Dosetakseli - doksorubiini ja syklofosfamidi yhdistelmähoito: liitännäishoitona

Potilaat, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316)

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä

ja KPS (Karnofsky Performance Status) ≥ 80 % jotka ovat iältään 18-70-vuotiaita. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1-3, 4+) jälkeen 1491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m² tunnin kuluttua doksirubisiinin 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:ä annettiin sekundaariprofylaksina niille potilaille, joille kehittyi komplisoitunut neutropenia (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa suun kautta 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa hoitoryhmissä 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 TAC-hoitoa saaneista ja 72 %:lle FAC-hoitoa saaneista potilaista.

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 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seurantaajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotis seuranta tarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselossaoloaika (OS) oli toissijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma.

Loppuanalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkittävästi 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 merkittävästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % (p = 0,002). Koska hyöty tautivapaaseen elossaolokaan (DFS) ja kokonaiselossaolokaan (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.

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*	95% CI	p=	Suhteellinen riski*	95% CI	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.

Potilaat, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan (GEICAM 9805)

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan. 1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liitännäishoitona joko dosetakselia 75 mg/m^2 annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m^2 ja syklofosfamidin 500 mg/m^2 antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m^2 , jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m^2 ja syklofosfamidi 500 mg/m^2 (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumisenriski vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (tuumorin koko $> 2 \text{ cm}$ ja/tai negatiivinen ER ja PR ja/tai korkea histologinen/nukleaarinen gradus (gradus 2-3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3 viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkkeet annettiin laskimonsisäisesti 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.). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuositusten 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 tautivapaa elossaoloaika verrattuna FAC-haaraan. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 % :n alenema uusiutumisenriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin (riskisuhde = 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 % 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 pidempi TAC-haarassa, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 24 % :n alentuma kuolleisuusriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (riskisuhde = 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 % 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 määriteltyjen pääasiallisten ennustetekijöiden mukaan varsinaisessa analyysissä (seuranta-ajan mediaani 77 kuukautta) (katso taulukko alla):

Alaryhmäanalyysit – Rintasyövän liittämissähoito potilailla, joiden rintasyöpä ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (Intent-to-treat -analyysi)

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95% CI
Kaikki potilaat	539	0.68	0.49-0.93
Ikäkatgoria 1			
<50 vuotta	260	0.67	0.43-1.05
≥50 vuotta	279	0.67	0.43-1.05
Ikäkatgoria 2			
<35 vuotta	42	0.31	0.11-0.89
≥35 vuotta	497	0.73	0.52-1.01
Hormoni-reseptoristatus			
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 graduksen)	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

* riskisuhde (TAC/FAC) alle 1 viittaa siihen, että TAC-hoitoon liittyy pidempi tautivapaa elossaolo

verrattuna FAC-hoitoon

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

	TAC	FAC	Riskisuhde (TAC/FAC)	
Alaryhmät	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	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

^a ER/PR-negatiivinen tai Gradus 3 tai tuumorin koko > 5 cm

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Dosetakseli monoterapiana

Dosetakselilla on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta metastasoineessa rintasyövässä, 326 potilaalla alkyloivan lääkeytyksen epäonnistuttua ja 392 potilaalla antrasykliinilääkeytyksen epäonnistuttua, käyttäen suosituksenmukaista dosetakseliannosta, 100 mg/m² kolmen viikon välein.

Potilailla, joiden alkyloiva lääkeytyks ei ollut tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin doksorubisiiniiin (75 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (52 % vs. 37 %, p=0,01) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa vs. 23 viikkoa, p=0,007) vaikuttamatta kokonaiselossaoloaikaan (dosetakseli 15 kk vs. doksorubisiinii 14 kk, p=0,38) tai taudin etenemisvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 viikkoa vs. doksorubisiinii 23 viikkoa, p=0,54). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinii saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkeytyks ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m² kuuden viikon välein ja 6 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (33 % vs. 12 %, p < 0,0001), pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (19 viikkoa vs. 11 viikkoa, p=0,0004) ja pidensi kokonaiselossaoloaika (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 potilailla, joiden aiempaan syövän kemoterapiaan oli pitänyt kuulua antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkästään dosetakselia 100 mg/m² yhden tunnin infuusiona tai paklitakselia 175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin joka kolmas viikko. Vaikuttamatta ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteeseen (32 % vs 25 %, p=0,10), dosetakseli pidensi keskimääräistä 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 paklitakseli-ryhmässä (23,0 %).

Dosetakseli - doksorubisiinii yhdistelmähoito

Laaja satunnaistettu faasin III tutkimus, johon osallistui 429 aikaisemmin hoitamaton, metastaattista tautia sairastavaa potilasta, on suoritettu käyttämällä seuraavia yhdistelmiä: doksorubisiinii (50 mg/m²) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m²) (AT-ryhmä) vs doksorubisiinii (60 mg/m²) syklofosfamidiin (600 mg/m²) 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 (95 % CI: 33,4- 42,1) AT-ryhmässä ja 31,9 viikkoa (95 % CI: 27,4- 36,0) AC-ryhmässä.
- Kokonaisvasteen määrä (ORR) oli merkitsevästi korkeampi AT-ryhmässä kuin AC-ryhmässä, p=0,009. ORR oli 59,3 % (95 % CI: 52,8- 65,9) AT-ryhmässä vs 46,5 % (95 % CI:

39,8- 53,2) AC-ryhmässä.

Tässä tutkimuksessa AT-ryhmässä esiintyi enemmän vakavaa neutropeniaa (90 % vs 68,6 %), kuumeista neutropeniaa (33,3 % vs 10 %), infektioita (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 sokkiin ja kolmella oli kuolinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

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

Dosetakseli - trastutsumabi yhdistelmähoito

Dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa tutkittiin niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastivat metastoittavaa HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät olleet saaneet kemoterapiaa metastoittavaan tautiin. 186 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselia (100 mg/m²) yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. Dosetakseli ja trastutsumabi-yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty pääasiallinen testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä fluoresenssi in situ -hybridisaatiota (FISH). Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+, ja 95 %:lla tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

Parametri	Dosetakseli + trastutsumabi ¹ n=92	Dosetakseli ¹ n=94
Vaste (95 % CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Vasteen keston mediaani pituus (kk) (95 % CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediaani TTP (kk) (95 % CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median elossaoloaika (kk) (95 % CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

* (TTP)=Aika taudin uudelleen etenemiseen:“ne” tarkoittaa, että sitä ei voitu määrittää tai sitä ei vielä ollut saavutettu.

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

² Arvioitu mediaani elossaoloaika

Dosetakseli - kapesitabiini yhdistelmähoito

Yhdestä satunnaistetusta, kontrolloidusta, kliinisestä faasin III monikeskustutkimuksesta saadut tulokset tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastoittainen rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoito, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255

potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin laskimoinfuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiiniin (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa dosetakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin laskimoinfuusiona joka kolmas viikko). Elossaoloaika oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiiniin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p=0,0126). Elossaoloajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) vs. 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) vs. 29,7 % (dosetakseli yksinään) p=0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiiniin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) vs. 128 päivää (dosetakseli yksinään).

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs. 7 viikkoa) ja kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m² dosetakselilla parhaimpaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoito (16 %).

Morfiinianalgeetin (p < 0,01), muiden kuin morfiinikipuläläkkeiden (p < 0,01), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden (p=0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselihoidossa verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa.

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

Dosetakseli yhdistelmänä platinyhdisteiden kanssa potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei-leikkavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joilla KPS (Karnofsky Performance Status) oli \geq 70 % ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30-60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko, dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml·min) 30-60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko, tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6-10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä. Tutkimusryhmän elossaoloajat, mediaaniaika taudin etenemiseen ja hoitovaste tutkimusryhmälle on esitetty seuraavassa taulukossa:

	TCis n=408	VCis N=404	Tilastollinen analyysi
Kokonaiselossaoloaika (Ensisijainen päätetapahtuma):			
Mediaani elossaoloaika (kk)	11,3	10,1	Riskisuhde: 1,122 [97,2 % CI: 0,937 1,342]*
1 vuoden elossaolo (%)	46	41	Hoitojen välinen ero: 5,4 % [95 % CI: -1,1 12,0]
2 vuoden elossaolo (%)	21	14	Hoitojen välinen ero: 6,2 % [95 % CI: 0,2 12,3]
Mediaani aika taudin etenemiseen (viikkoa):	22,0	23,0	Riskisuhde: 1,032 [95 % CI: 0,876 1,216]

Kokonaisvaste (%):	31,6	24,5	Hoitojen välinen ero: 7,1 % [95 % CI: 0,7 13,5]
--------------------	------	------	--

*: Korjattu moninkertaisilla vertailuilla ja korjauskertoimilla (taudin aste ja hoidon alue), jotka perustuivat arvioituun potilasjoukkoon.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuului muutos kivussa, globaalissa elämänlaatuarviossa EuroQoL-5D:n mukaan, keuhkosityövän oireiden mitta-asteikossa ja muutokset KPS:ssa (Karnofsky Performance Status). Tulokset näistä päätetapahtumista tukivat ensisijaisten päätetapahtumien tuloksia.

Dosetakseli/karboplatiini –yhdistelmähoidolle ei voitu osoittaa samanarvoista eikä non-inferiorista tehokkuutta verrattuna VCis-yhdistelmähoitoon.

Eturauhassyöpä

Randomoidussa faasin III monikeskustutkimuksessa tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli hormoneille resistentti metastaatinen 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 5 viikon ajan annettuna 6 viikon sykleissä, yhteensä 5 sykliä.
- Mitoksantroni 12 mg/m² joka 3. viikko 10 sykliä.

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

Potilailla, jotka saivat dosetakselia joka 3. viikko oli merkittävästi pidempi kokonaiselossaoloaika kuin mitoksantroniryhmässä. Viikottain dosetakselia saaneen hoitoryhmän elossaolon lisääntyminen ei poikennut tilastollisesti merkittävästi mitoksantroni-vertailuryhmästä. Tehoa osoittavat päätetapahtumat dosetakseliryhmissä verrattuna kontrolliryhmään on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

[†]Stratifioitu log rank -testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle=0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

Koska viikottaisen dosetaksielihoidon turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin 3 viikon välein annetun dosetaksielin, on mahdollista, että tietyt potilaat voivat hyötyä viikottaisesta dosetaksielihoidosta.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Avoin satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetaksielin turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi niiden potilaiden hoidossa, joilla oli mahalaukun metastaattinen adenokarsinooma, mukaan lukien GE-junktion adenokarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. Yhteensä 445 potilasta, joiden KPS (Karnofsky Performance Status) oli > 70, hoidettiin joko dosetaksielilla (T) (75 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä sisplatiiniin (C) (75 mg/m² päivänä 1) ja 5-fluorourasiiliin (F) (750 mg/m² päivässä 5 päivän ajan), tai sisplatiinilla (100 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmän hoitajakso oli 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmän 4 viikkoa. Annettujen hoitajaksojen mediaanilukumäärä potilasta kohden oli TCF-hoitoryhmässä 6 (vaihteluväli 1-16) verrattuna CF-hoitoryhmässä 4 (vaihteluväli 1- 12). Aika taudin etenemiseen (TTP) oli ensisijainen päätetapahtuma. Taudin etenemisriskin vähenemä oli 32,1 % 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:

Dosetaksielin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Päätetapahtuma	TCF n=221	CF N=224
Mediaani TTP (kk)	5,6	3,7
(95 % CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Riskisuhde	1,473	
(95 % CI)	(1,189-1,825)	
*p-arvo	0,0004	
Mediaani elossaoloaika (kk)	9,2	8,6
(95 % CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2 vuoden arvio (%)	18,4	8,8
Riskisuhde	1,293	
(95 % CI)	(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

*Stratifioimaton logrank-testi

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

Elosaoloajan päivitysanalyysi, joka suoritettiin 41,6 kuukauden mediaaniseuranta-ajalla, ei enää osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien 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 johdonmukaisesti osoittivat 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 KPS:n lopulliseen huononemiseen (p=0,0088).

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (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 saamaan joko dosetakselia 75 mg/m², sitten sisplatiinia 75 mg/m² ja sen jälkeen 5-fluorourasiilia 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan (TPF) tai sisplatiinia 100 mg/m² ja sen jälkeen 5-fluorourasiilia 1000 mg/m² (PF) päivässä 5 vuorokauden ajan. Näitä hoito-ohjelmia annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste (≥ 25 % tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. Kemoterapian päättyessä, vähimmäisvälin ollessa 4 ja maksimivälin 7 viikkoa, ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa (RT) 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Paikallista sädehoitoa annettiin joko konventionaalisesti fraktioituna (1,8-2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa yhteensä kokonaisannokseen 66-70 Gy), tai kiihdytetynä / hyperfraktioituna hoitona (kahdesti päivässä, fraktioiden välillä vähintään 6 tuntia, 5 päivänä viikossa). Kokonaisannokseksi suositellaan 70 Gy kiihdytetyssä ja 74 Gy hyperfraktioidussa hoidossa. Kirurginen resektio oli sallittu kemoterapian jälkeen, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Potilaat TPF-ryhmässä saivat antibioottiprofylaksina siprofloksasiinia tai vastaavaa 500 mg suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin päivänä 5. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, aika ilman taudin etenemistä (PFS), oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään, p=0,0042 (mediaani PFS:11,4 vs. 8,3 kuukautta, vastaavasti), keskimääräisen kokonaisseuranta-aajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi 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 levyepiteelisyövän (SCCHN) alkuhoidossa (Intent-to-Treat –analyysi)

Pääte tapahtuma	Dosetakseli+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kk) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Mukautettu riskisuhde (95 % CI) *p-arvo	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediaani elossaoloaika (kk) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%) (95 % CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)

***p-arvo	0,006	
Paras kokonaisvaste tutkimushoitoon [kemoterapia +/- sädehoito] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-arvo	0,006	
Vasteen mediaani kesto kemoterapialle ± sädehoidolle (kk) (95 % CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Riskisuhde (95 % CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-arvo	0,0457	

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini +5-fluorourasiilihoitoa

* Cox-malli (vakiointi primäärikasvaimen paikan, TN-luokkien sekä WHO-suorituskyvyn mukaan)

**Log-rank testi

***Chi-neliötesti

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

Toimintakykyä mittaavan pään- ja kaulan (PSS-HN) -testeissä, jotka on suunniteltu mittaamaan puheen ymmärrettävyyttä, kykyä syödä julkisella paikalla ja ruokavalion laatua, tulokset olivat merkitsevästi paremmat TPF-ryhmässä kuin PF-ryhmässä.

Mediaaniaika WHO suorituskykyluokan ensimmäiseen huonontumiseen oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään. Kivun voimakkuuspisteet paranivat hoidon aikana molemmissa ryhmissä viitaten kivun hoidon 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 avoimessa faasin III monikeskustutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN ja joiden WHO:n mukainen suorituskyky oli 0 tai 1, satunnaistettiin toiseen kahdesta tutkimusryhmästä. Tutkimuspopulaatiossa oli potilaita, joiden kasvainta ei voinut teknisistä syistä leikata, potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli ko. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainostaan elossaolopäätetapahtumiin eikä ko. elimen säilyttämisen onnistumista muodollisesti 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 (TPF/CRT) mukaista kemosädehoitoa (CRT). 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 (PF/CRT) mukaista kemosädehoitoa. Kummankin hoitoryhmän potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3 - 8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22

– 56 viimeisestä syklistä). Säteihoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikottain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin laitteella, jossa on megavoltin jännite kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy /vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70-72 Gy). Primaarikasvaimen operointi ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tässä tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank testi, $p = 0,0058$) dosetakselia sisältävässä hoidossa verattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (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 % ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkittävä 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 induktiohoidossa potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt SCCHN (Intent-to-Treat -analyysi)

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

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Säätämätön log-rank testi

**Säätämätön log-rank testi, ei säädetty monimuuttujavertailuun

***Chi-neliötesti, ei säädetty monimuuttujavertailuun

NA-ei sovellettavissa (not applicable)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on luopunut vaatimuksestaan toimittaa tutkimustulokset TAXOTERE-valmisteen käytöstä lapsille rintasyöpään, ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään, eturauhassyöpään, mahalaukun karsinoomaan tai pään ja kaulan alueen syöpään, lukuun ottamatta tyyppiä II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa (ks. kohta 4.2 pediatrisen käyttö).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dosetakselin farmakokinetiikkaa on arvioitu syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet 20-115 mg/m²- annoksia faasin I tutkimuksissa. Dosetakselin kineettinen profiili on annoksesta riippumaton ja vastaa farmakokineettista kolmitilamallia, joissa α -, β - ja γ -vaiheen puoliintumisaajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min 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 h.mikrog/ml. Kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 21 l/h/m² ja vakaan tilan jakaantumistilavuus keskimäärin 113,1 l. 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. Annostellusta 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 alkaalisen 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 lievää tai kohtalaista nesteretenttiota eikä saatavilla ole tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa.

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

Yhdistelmänä käytettäessä dosetakseli ei vaikuta doksorubisiinin puhdistumaan eikä doksorubisolin (doksorubisiinin metaboliitti) tasoihin plasmassa. Dosetakselin,

doksorubisiin ja syklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

Kapesitabiini

Faasin 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-infuusion 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 deksametasoniesilääkitystä 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 sekä alkio- että sikiötoksinen kaniinilla ja rotalla, sekä vähentävän hedelmällisyyttä rotalla.

Dosetakselin on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* mikronukleus ja kromosomi aberratio-testissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* mikronukleus-testissä hiirellä.

Se ei kuitenkaan indusoinut mutageenisuutta Ames-testissä tai CHO/HGPRT geenimutaatiomäärityksessä. Tulokset vastaavat dosetakselin farmakologista vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo (vedetön)
Etanoli, vedetön
Makrogoli 300,
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo: 3 vuotta

Laimentamisen jälkeen:

0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen laimentamisen jälkeisen kemiallisen ja fysikaalisen käyttöstabiiliuden on osoitettu olevan 4 tuntia, kun valmiste säilytetään alle 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä infuusiovalmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti ylitä 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2 ml, 8 ml tai 16 ml (tyypin I kirkkaasta lasista valmistetussa) injektiopullossa (jossa voi olla ONCO-TAIN® -kutistemuovikalvo), jossa klorobutyyl-elastomeerikorkki ja muovisella repäisykorkilla varustettu alumiinisuljain.

Pakkauskoko: 1 x 2 ml, 1 x 8 ml tai 1 x 16 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi (ja muut käsittelyohjeet)

Docetaxel Pfizer on antineoplastinen aine, ja kuten muidenkin mahdollisesti toksisten lääkkeiden suhteen, varovaisuutta on noudatettava Docetaxel Pfizer -liuosten käsittelyssä ja valmistuksessa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Antineoplastisten aineiden käsittelyä ja hävittämistä koskevat ohjeet

Valmistus

Turvallista valmistusta ja käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita tulee noudattaa.

Sytotoksisia aineita saa valmistaa ja käsitellä vain sellainen henkilökunta, joka on saanut koulutuksen tällaisten valmisteiden turvallista käsittelyä varten. Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä sytotoksisia aineita.

Sytotoksisten aineiden käsittelyyn osallistuvan henkilökunnan kaikki jäsenet tulee suojata riittävästi asianmukaisilla henkilökohtaisilla suojavälineillä, ml. kertakäyttöiset suojakäsineet, silmäsuojus, kasvomaski ja pitkähihainen kaapu. Liuosten valmistuksen ja käsittelyn tulee tapahtua sille varatulla käsittelyalueella.

Saastuminen

Ihokontaktin tapahtuessa pese kontaminoitunut alue perusteellisesti vedellä ja saippualla varoen hankaamasta ihoa rikki. Mietoa voidetta voidaan käyttää ihon ohimenevän kirvelyn hoitoon. Jos ainetta joutuu silmiin, huuhtelee runsaalla määrällä vettä tai 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella. Hakeudu lääkärintarkastukseen.

Roiskeiden sattua tulee asianmukaisin suojavälinein varustautuneen koulutetun henkilökunnan poistaa suurin osa roiskeista käyttämällä sytotoksisia roiskeita varten tarkoitettua välinepakkausta tai imukykyisiä, tähän tarkoitukseen suunniteltuja materiaaleja. Alue tulee huuhdella runsaalla määrällä vettä. Kaikki saastuneet materiaalit tulee hävittää alla kuvatulla tavalla.

Hävittäminen

Kaikki saastuneet jättemateriaalit (ml. terävät esineet, pakkaukset, imukykyiset materiaalit, käyttämättömät liuokset jne.) on laitettava sitä tarkoitusta varten varattuihin suljettaviin ja nimellä merkittäviin, vuotamattomiin jätepusseihin tai tukeviin jätepakkausihin, ja ne on poltettava vaarallisten jätteiden hävittämistä koskevien paikallisten käytäntöjen mukaisesti.

Valmistusohjeet

Ks. kohta 6.3 Kesto aika.

Tarkista visuaalisesti ennen käyttöä. On käytettävä vain kirkkaita liuoksia, joissa ei näy hiukkasia. **Laimennettava ennen käyttöä.**

Kontaktia Docetaxel Pfizer -valmisteen ja muovisten PVC-laitteiden tai välineiden välillä, joita käytetään infuusioliuoksen valmistuksessa, ei suositella. Potilaiden altistumisen vähentämiseksi DEHP-pehmitteelle (di-2-etyyliheksyyli-laatti), jota saattaa liueta PVC:stä valmistetuista infuusiopusseista tai -välineistä, Docetaxel Pfizer täytyy säilyttää (lasista tai polypropyleenistä valmistetuissa) pulloissa tai (polypropyleenistä, polyolefiinista) valmistetuissa pusseissa ja annostella polyetyleenillä vuorattujen annosteluvälineiden kautta.

Injisoi tarvittava määrä 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää yhtä seuraavista:

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)
- glukoosi 50 mg/ml (5 %)

Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin 200 mg dosetakselia, käytä suurempaa infuusiopussia tai -pulloa, jotta dosetakselin pitoisuus 0,74 mg/ml ei ylitä.

Yhteensopivuus: Dosetakselin sekoittamista muiden lääkkeiden kanssa ei suositella.

Annostelu: Annosteluohjeet, ks. kohta 4.2.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy,
Tietokuja 4, 00330 Helsinki

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23951

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.11.2009

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2018