

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Amring 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.

Yksi 1 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 80 mg dosetakselia.

Yksi 7 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 140 mg dosetakselia.

Yksi 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 160 mg dosetakselia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 1 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 0,5 ml vedetöntä etanolia (395 mg).

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 2 ml vedetöntä etanolia (1580 mg).

Yksi 7 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 3,5 ml vedetöntä etanolia (2765 mg).

Yksi 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 4 ml vedetöntä etanolia (3160 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on keltainen tai ruskeankeltainen kirkas öljymäinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Dosetakseli yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden liitännäishoidoksi, jotka sairastavat:

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

Liitännäishoito niiden leikattavissa olevien potilaiden kohdalla, joiden rintasyöpä ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, tulisi rajoittaa tapauksiin, joihin kemoterapia soveltuu kansainvälisten vakiintuneiden varhaisen vaiheen rintasyövän ensisijaisen hoidon kriteerien mukaan (ks. kohta 5.1).

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

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

Dosetakseli yhdistelmänä trastutsumabin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastasoinutta HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät ole saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin.

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

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Dosetakseli on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastasoinut ei-pienisolainen keuhkosityöpä, kun aiempi syövän kemoterapia ei ole tehonnut.

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

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Suosittelun annos

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

Eturauhassyövässä annettaessa samanaikaisesti prednisonia tai prednisolonia suositeltu esiläkityksen annostelu on 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/m² tunnin kuluttua doksorubisiin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta joka 3. viikko kuuden syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös annoksen muuttaminen hoidon aikana). Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa yksinään käytettynä suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m². Ensi linjan hoidossa yhdistelmänä doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m².

Yhdistelmänä trastutsumabin kanssa suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m² joka 3. viikko trastutsumabin annostelun ollessa joka viikko. Rekisteröintitutkimuksessa dosetakselihoito aloitettiin vuorokausi ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeen. Seuraavat dosetakseliannokset annettiin välittömästi trastutsumabin infuusion päättymisen jälkeen, jos aiempi trastutsumabiannos oli hyvin siedetty. Trastutsumabin annos ja antotapa ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² joka 3. viikko kapesitabiiniannoksen ollessa 1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen seuraa 1 viikon tauko. Kapesitabiinitabletit otetaan 30 min. kuluessa ruokailun jälkeen. Kapesitabiiniannos lasketaan ihon pinta-alan mukaan (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto).

Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä

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

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324) Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 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 muuttamiseksi ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen 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 dosetakselihoidon aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m² 75 mg:aan/m², ja/tai 75 mg:sta/m² 60 mg:aan/m². Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m², hoito on keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

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

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Potilaiden, joiden dosetakselin aloitusannos on ollut 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiinin kanssa ja joiden verihiutaleiden määrä alimmillaan on ollut edellisen hoitokuurin aikana $< 25\,000$ solua/mm³, tai potilaiden joilla esiintyy kuumeista neutropeniaa, tai potilaiden, joilla esiintyy vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee pienentää 65 mg:aan/m² seuraavilla kerroilla. Sisplatiinin annoksen pienentämisen osalta ks. vastaava valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

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

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

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

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

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

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

SCCHN rekisteröintitutkimuksissa potilaille, 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.

Erityispotilasryhmät

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 alkalinen fosfataasi on yli 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, suositeltu dosetakseliannos on mg/m² (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilailla, joilla seerumin bilirubiini on normaaliarvojen ylärajaa suurempi ja/tai ALAT- ja ASAT -arvot yli 3,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla sekä alkalinen fosfataasi on yli 6 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi, dosetakseliannoksen alentamista ei voida suositella eikä dosetakselia tule käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista.

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

Pediatriset potilaat

Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisten lasten nenänielun karsinooman hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Ei ole asianmukaista käyttää dosetakselia pediatristen potilaiden rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkasyövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän, lukuun ottamatta tyyppiä II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa, hoidossa.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokinetiikan perusteella iäkkäitä varten ei ole erityisiä käyttöohjeita. Yhdistelmänä kapesitabiiniin kanssa 60-vuotiaille tai vanhemmille suositellaan kapesitabiiniin aloitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (ks. kapesitabiiniin valmisteyhteenvedo).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joiden neutrofiilien perustaso on $< 1\,500$ solua/mm³.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rinta- ja ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä annetaan oraalista 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 yliherkkyysoireiden vaikeusastetta. Eturauhassyövässä esilääkitys on deksametasonia 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 $\geq 1\,500$ solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

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

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

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

Yliherkkyysoireet

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

Ihoreaktiot

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

Nesteretentio

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

Hengityselimet

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dosetakseli 100 mg/m² -monoterapialla hoidettujen potilaiden vaara saada vaikeita haittavaikutuksia on kasvanut, jos heidän seerumin transaminaasiarvonsa (ALAT ja/tai ASAT) ovat 1,5 ja samanaikaisesti alkalinen fosfataasinsa (AFOS) 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempia. Näitä vaikeita haittavaikutuksia ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemat mukaan lukien sepsis, mahdolliset kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot sekä kuumeinen neutropenia, infektiot, trombosytopenia, stomatiitti ja astenia. Dosetakselin suositeltu annos on sen vuoksi 75 mg/m² potilailla, joiden maksan toimintakokeet (LFT) ovat kohonneet. Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja jokaisen hoitjakson edellä (ks. kohta 4.2). Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertainen ja alkalinen fosfataasi yli 6-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, pienennettyä annostusta ei voida suositella, eikä dosetakselia pidä käyttää näillä potilailla muutoin kuin ehdottoman pakottavissa indikaatioissa.

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

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

Sydäntoksisuus

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

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

Silmät

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

Muut

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

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoasulatuselimistön reaktiot

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

Sydämen vajaatoiminta (CHF)

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

Leukemia

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 kokonaisuudessaan elossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski- suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät

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

Eturauhassyöpätutkimuksessa kolmen viikon välein dosetakselilla hoidetuista 333 potilaasta 209 oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 68 oli yli 75-vuotiaita. Kolmen viikon välein dosetakselilla hoidetuista potilaista kysymyksen ilmaantuvuus oli ≥ 10 % suurempi 65-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla verrattuna tätä nuorempiin potilaisiin. Kuumeen, ripulin, anoreksian ja perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus ≥ 10 % oli suurempi 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla verrattuna alle 65-vuotiaisiin.

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

TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Apuaineet

1 ml:n injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enintään 395 mg injektiopulloa kohti, mikä vastaa 10 ml olutta tai 4 ml viiniä.

4 ml:n injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enintään 1.580 mg injektiopulloa kohti, mikä vastaa 40 ml olutta tai 16 ml viiniä.

7 ml:n injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enintään 2.765 mg injektiopulloa kohti, mikä vastaa 70 ml olutta tai 28 ml viiniä.

8 ml:n injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enintään 3.160 mg injektiopulloa kohti, mikä vastaa 80 ml olutta tai 33 ml viiniä.

Haitallista alkoholismia sairastaville.

Alkoholin määrä tulee ottaa huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmällä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttua muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tässä lääkevalmisteesta oleva alkoholimäärä voi heikentää potilaan ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohta 4.4.).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

Haittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti tai todennäköisesti dosetakselistä 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 dokсорubisiin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sislplatiiniin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiiniin kanssa.
- 332 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 1 276 (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa) potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä dokсорubisiin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sislplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sislplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity Criteria:n (gradus 3 = G3, gradus 3-4 = G3/4 ja gradus 4 = G4) ja COSTART- ja MedDRA- luokittelujen mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan dosetakseliin liittyvät haittavaikutukset ovat: neutropenia (joka oli palautuva ja ei-kumuloiuva; mediaaniaika neutrofiilien pohjalukeman saavuttamiseen oli 7 päivää ja vaikean neutropenian (< 500 solua/mm³) mediaanikesto oli 7 päivää), anemia, alopekia, 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-yhdistelmällä (40 % vs. 31 %) ja Gradus 4 ei-vakavien haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuus samoin (34 % vs. 23 %) verrattuna dosetakselin monoterapiaan.

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireita on esiintynyt yleisesti muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta ja ne ovat olleet useimmiten vaikeusasteeltaan lievistä kohtalaiseen.

Yliherkkyysoireita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysoireita paklitakselistä. Yleisimmät raportoidut oireet ovat olleet punoitus, ihottuma, johon voi liittyä kutina, rinnan puristus, selkäkipu, dyspnea ja lääkekuume tai vilunväristykset. Vakaville reaktioille on ollut luonteenomaista hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punoitus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Reaktiot infuusiopaikassa olivat yleensä lieviä ja niitä olivat hyperpigmentaatio, inflammaatio, punoitus tai ihon kuivuuks, flebiitti tai ekstravasaatio ja laskimoturvotus.

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

Nesteretentio käsittäen haittoja kuten perifeerinen turvotus ja harvemmin nesteen kerääntyminen keuhkopussiin, sydänpussiin, vatsaonteloon sekä painonnousu. Perifeerinen turvotus alkaa yleensä alaraajoista ja se voi yleistyä painon noustessa 3 kg tai enemmän. Nesteretention esiintymistiheys ja vaikeusaste kumuloiduvat (ks. kohta 4.4).

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m² -monoterapialla

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %) Makuhäiriöt (vaikea 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriö (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja	Hengenahdistus (vaikea 2,7 %)		
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %); Ripuli (G3/4: 4 %); Pahoinvointi (G3/4: 4 %) Oksentelu (G3/4: 3 %);	Ummetus (vaikea 0,2 %); Vatsakipu (vaikea 1 %); Maha-suolikanavan verenvuoto (vaikea 0,3 %)	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)
Iho ja ihonalainen kudus	Alopesia; Iho-oireet (G3/4: 5,9 %); Kynsimuutokset (vaikea 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea 1,4 %)	Nivelsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteretentio (vaikea: 6,5 %) Astenia (vaikea: 11,2 %); Kipu	Infuusiopaikan reaktiot; Ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea: 0,4 %)	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %); G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 3 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m² -monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudus

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m² -monoterapialla

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m²:n ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 %)	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu(G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %); Iho-oireet (ei vaikea)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 8,1 %); Nesteretentio (vaikea: 1,2 %); Kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2,5 %); G3/4 Veren alkalisin fosfaatin kohoaminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen(< 1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 1 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m²:n ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 %)		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 kudus	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea 0,7 %); Iho- oireet (G3/4: 0,2 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea 0,5 %)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea 9,9 %); 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 alkalisin fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m²:n ja trastusumabin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin 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	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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; Uupumus; Limakalvotulehdus; Kipu; Influenssan tyyppiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m²:n ja trastutsumabin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

Erittäin 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 yksin käytettynä dosetakselin (100 mg/m²) tiedetään aiheuttaneen neutropeniaa 97 %:lla potilaista ja vaikea-asteisempaa neutropeniaa (G4) 76 %:lla potilaista. Kuumeisen neutropenian/neutropeenisen sepsiksen ilmaantuvuus oli myös lisääntynyt potilailla, joita hoidettiin Herceptinillä ja dosetakselilla (23 % vs. 17 % pelkällä dosetakselilla hoidetut potilaat).

Sydän

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m²:n ja kapesitabiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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
Ihon 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 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m²:n ja prednisonin tai prednisonolin yhdistelmällä

MedDRA elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 %)

MedDRA elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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	Alopecia; 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 %)	

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa liitännäishoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubiiniin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,7 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %); Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %) Neurotoksisuus (G3/4: 0%) Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,1 %);	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %);	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Verisuonisto	Kuumat allot (G3/4: 0,5 %)	Hypotensio (G3/4: 0 %) Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %); Stomatiitti (G3/4: 6,0 %); Oksentelu (G3/4: 4,2 %); Ripuli (G3/4: 3,4 %); Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (jatkuva: < 3 %); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G 3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %) Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot

Hermosto

Niistä 84 potilaasta, joilla todettiin perifeeristä sensorista neuropatiaa kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 10 potilaalla paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyöpätutkimuksen (TAX 316) seuranta-aikana.

Sydän

TAX 316 -tutkimuksessa 26 potilaalle (3,5 %) TAC-ryhmässä ja 17 potilaalle (2,3 %) FAC-ryhmässä ilmaantui sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta lukuunottamatta kaikilla potilailla todettiin sydämen vajaatoiminta yli 30 päivän kuluttua hoitojakson jälkeen. Kaksi potilasta TAC-ryhmässä ja neljä potilasta FAC-ryhmässä kuolivat sydämen vajaatoiminnan takia.

Iho ja ihonalainen kudos

TAX316-tutkimuksen seurantajakson aikana raportoitiin kemoterapiahoidon jälkeen jatkunutta alopesiaa 687:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta ja 645:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta.

Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 96 kk) alopesian todettiin jatkuvan 29:llä TAC-ryhmän potilaalla (3,9 %) ja 16:lla FAC-ryhmän potilaalla (2,2 %). GEICAM 9805 -tutkimuksessa alopesian ilmoitettiin jatkuvan seurantajaksolla kemoterapiahoidon lopettamisen jälkeen 49:llä TAC-ryhmän 532 potilaasta ja 35:llä FAC-ryhmän 519 potilaasta. Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani 77 kk) alopesian todettiin jatkuvan kolmella TAC-ryhmän potilaalla (0,6 %) ja yhdellä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %).

Sukupuolielimet ja rinnat

Niistä 202 potilaasta, joilla todettiin amenorreaa kemoterapiahoidon lopussa TAX 316 -tutkimuksessa, amenorea jatkui edelleen 121 potilaalla seuranta-aikana.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

TAX 316 -tutkimuksessa perifeerisen turvotuksen todettiin jatkuvan edelleen 19 potilaalla niistä 119 potilaasta, joilla todettiin perifeerinen turvotus TAC-ryhmässä ja 4 potilaalla niistä 23 potilaasta, joilla todettiin perifeerinen turvotus FAC-ryhmässä.

GEICAM 9805 -tutkimuksessa puolestaan niistä 5 potilaasta, joilla todettiin lymfedeema kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 4 potilaalla seuranta-aikana.

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

TAX 316 -tutkimuksen 10-vuotis seurannan jälkeen raportoitiin akuuttia leukemiaa 4 potilaalla 744 TAC-potilaasta ja 1 potilaalla 736 FAC-potilaasta. Myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin 2 potilaalla 744 TAC-potilaasta ja 1 potilaalla 736 FAC-potilaasta.

Akuuttia leukemiaa esiintyi keskimäärin 77 kuukauden seuranta-aikana yhdellä potilaalla (0,2 %:lla) 532 potilaasta, jotka saivat dosetakselia, doksorubisiiniä ja syklofosfamidia GEICAM 9805 -tutkimuksessa. Yhtään tapausta ei raportoitu potilaista, jotka saivat fluorourasiiliä, doksorubisiiniä ja syklofosfamidia. Kummassakaan tutkimusryhmässä ei diagnosoitu yhtään myelodysplastista oireyhtymää sairastavaa potilasta.

Neutropeeniset komplikaatiot

Alla oleva taulukko osoittaa, että gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys väheni potilailla, jotka saivat primääriin G-CSF-profylaksian sen jälkeen, kun se oli tehty pakolliseksi TAC-haarassa GEICAM tutkimuksessa.

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

	Ilman primääriä G-CSF profylaksiaa (n = 111) n (%)	Primääri G-CSF profylaksia (n = 421) n (%)
Neutropenia (Gradus 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Kuumeinen neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeninen infektio	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeninen infektio (Gradus 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa dosetakseli 75 mg/m²:n, sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus mahalaukun adenokarsinooman hoidossa dosetakseli 75 mg/m²:n, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa pään ja kaulan alueen syövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m²:n, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %) Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha; 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 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %); Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu (G3/4: 1,2 %); Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %); Kutiava ihottuma	Kuiva iho; Hilseilevä 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 (mukaan lukien kystat ja polyypit)

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

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

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

Sydän

Sydäninfarkteista on raportoitu harvoin.

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

Harvoja dehydraatio tapauksia, jotka ovat johtuneet ruoansulatuskanavan haitoista tai perforaatiosta, iskeemisestä koliitista, koliitista tai neutropeenisestä enterokoliitista, on raportoitu. Harvoja tapauksia ileuksesta ja suolen tukkeutumisesta on raportoitu.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoja tapauksia iho-oireista lupus erythematosusta 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.

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.

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

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

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Hyponatremiatapauksia on ilmoitettu ja ne ovat useimmiten liittyneet dehydraatioon, oksenteluun ja pneumoniaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on muutamia raportteja. Dosetakselin yliannostukseen ei ole tunnettua antidoottia. Yliannostuksen sattuessa potilaan elintoimintoja on valvottava tarkasti erikoisyksikössä. Haittavaikutusten paheneminen voi olla odotettavissa yliannostustapauksissa. Yliannostuksen primäärit odotettavissa olevat komplikaatiot saattavat olla 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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

Dosetakseli, doksorubisiini 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 paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja KPS \geq 80 % ikäryhmässä 18 – 70-vuotiaat. 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:ää annettiin sekundäärisenä profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibiootiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa p.o. 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sädehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotis seurantatarkastuksessa (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 kokonaiseslosaoloaika (OS) oli toissijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma.

Loppuanalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoidetuilla potilailla 10 vuoden kohdalla uusiutumisen ilmaantuvuus oli vähentynyt verrattuna FAC-ryhmään (39 % vs. 45 %) eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 6 % (p = 0,0043). Kokonaiseslosaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % (p = 0,002). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiseslosaoloaikaan (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		
		Riskisuhde*	95 % CI	p =	Riskisuhde*	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

*riskisuhde 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 liittämissä hoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan. 1 060 potilasta satunnaistettiin saamaan liittämissä hoitona joko dosetakselia 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liittämissä hoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumisen riski vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (tuumorin koko > 2 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 lääkevalmisteet annettiin laskimoon päivänä 1 joka 3. viikko.

Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liittämissä dehoito annettiin paikallisten hoitosuosituksen mukaan ja annettiin 53,7 % :lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 % :lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

Keskimääräinen seuranta-aika oli 77 kuukautta. TAC-haarassa todettiin tilastollisesti merkitsevästi pitempi elossaoloaika verrattuna FAC-haaraan. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 % :n alenema uusiutumisen riskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin (riskisuhde = 0,68, 95 % CI (0,49 – 0,93), p = 0,01). Kokonaiselossaoloaika oli myös pidempi TAC-haarassa, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 24 % :n alenema 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.

TAC-hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmät analysoitiin etukäteen määriteltyjen pääasiallisten ennustetekijöiden mukaan (katso taulukko alla):

Alaryhmäanalyysit – Rintasyövän liittämissä hoito 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
Ikäkattegoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43 – 1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43 – 1,05

Ikäkattegoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11 – 0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52 – 1,01
Hormonalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0,70	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 eksploratiiviset alaryhmäanalyysit (Intent-to-treat-analyysi) on esitetty alla

Alaryhmät	TAC	FAC	Riskisuhde (TAC/FAC)	p-arvo
	(n = 539)	(n = 521)	(95 % CI)	
Relatiivinen indikaatio kemoterapialle on olemassa				
Ei	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Kyllä	48/325 (14,8 %)	9/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Dosetakseli monoterapiana

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

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei 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 vk vs. doksorubisiinii 23 vk, 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 antrasykliinilääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiiniiin 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 vk vs. 11 vk, p = 0,0004) ja pidensi kokonaiselossaoloaikaan (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 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 %) verrattuna paklitakseli-ryhmään (23,0 %).

Dosetakseli ja doksorubisiinii -yhdistelmähoito

Laaja satunnaistettu faasin III tutkimus, johon osallistui 429 aikaisemmin hoitamattomaa, metastasoivaa tautia sairastavaa potilasta, on suoritettu käyttämällä seuraavia yhdistelmiä: doksorubisiinii (50 mg/m²) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m²) (AT-ryhmä) vs. doksorubisiinii (60 mg/m²) yhdistettynä syklofosfamidiin (600 mg/m²) (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 %), infektoita (8 % vs. 2,4 %), ripulia (7,5 % vs. 1,4 %), asteniaa (8,5 % vs. 2,4 %), ja kipua (2,8 % vs. 0 %) kuin AC-ryhmässä. Ryhmässä AC esiintyi puolestaan enemmän vaikeaa anemiaa (15,8 % vs. 8,5 %) kuin AT-ryhmässä ja lisäksi vakavaa sydäntoksisuutta esiintyi enemmän: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (3,8 % vs. 2,8 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen \geq 20 % (13,1 % vs. 6,1 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen \geq 30 % (6,2 % vs. 1,1 %). Toksisuuteen kuoli yksi potilas AT-ryhmässä (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ja 4 potilasta AC-ryhmässä (yksi potilaista kuoli septiseen shokkiin ja kolmella oli kuolinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

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

Dosetakseli ja trastutsumabi -yhdistelmähoito

Dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa tutkittiin niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastivat metastasoineutta HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät olleet saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. 186 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselia (100 mg/m²) yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä; 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. Tärkein HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. 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:

Parameteri	Dosetakseli + trastutsumabi ¹ n = 92	Dosetakseli ¹ n = 94
Vaste (95 % CI)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Mediaani vasteen keston 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 - 1,5)
Mediaani 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 oltu vielä saavutettu.

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

² Arvioitu mediaani elossaoloaika

Dosetakseli ja kapesitabiini -yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoineut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoito, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko). Eloassaoloaika oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p = 0,0126). Eloassaoloajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään); p = 0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

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

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs. 7 viikkoa) ja kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m² dosetakselilla parhaimpaan tukihoidon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoidon (16 %). Morfiinanalgeetin (p < 0,01), ei morfiinikipuläläkkeiden (p < 0,01), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden (p = 0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa.

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

Dosetakseli yhdistelmänä platinayhdisteiden kanssa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa

Faasin III tutkimuksessa 1 218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, KPS oli ≥ 70 %, ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30 – 60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), 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 (VCis).

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]
Mediaaniaika 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]

*: Mukautettu 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 Karnofskyn toimintakykyasteissa. Tulokset näistä päätetapahtumista tukivat ensisijaisten päätetapahtumien tuloksia.

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

Eturauhassyöpä

Satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli hormoneille resistentti metastasoinut 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 hoitoryhmissä annettiin hoidon ajan lisälääkityksenä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kahdesti päivässä.

Potilailla, jotka saivat dosetakselia joka 3. viikko oli merkittävästi pidempi kokonaiselossaoloaika kuin mitoksantroniryhmässä. Viikoittain dosetakselia saaneen hoitoryhmän elossaolon lisääntyminen ei poikennut tilastollisesti merkittävästi mitoksantroniryhmästä. 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)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0 - 21,2)	(15,7 - 19,0)	(14,4 - 18,6)
Riskisuhde	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619 - 0,936)	(0,747 - 1,113)	--
p-arvo [†] *	0,0094	0,3624	--
Potilaiden lukumäärä	291	282	300
PSA** vaste (%)	45,4	47,9	31,7
95 % CI	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
p-arvo*	0,0005	<0,0001	--
Potilaiden lukumäärä	153	154	157
Kipuvaste (%)	34,6	31,2	21,7
95 % CI	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
p-arvo*	0,0107	0,0798	--
Potilaiden lukumäärä	141	134	137
Kasvainten vaste (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,1)
p-arvo*	0,1112	0,5853	--

[†]Stratifioitu log rank -testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

Koska viikoittaisen dosetakseli hoidon turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin dosetakselin annettuna 3 viikon välein, on mahdollista, että tietyt potilaat voivat hyötyä viikoittaisesta dosetakselihoidosta.

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

Mahalaukun adenokarsinoma

Avoin satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetakselin turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi niiden potilaiden hoidossa, joilla oli mahalaukun metastasoiva adenokarsinoma, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. Yhteensä 445 potilasta, joiden KPS oli > 70, hoidettiin joko dosetakselilla (T) (75 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä sisplatiiniin (C) (75 mg/m² päivänä 1) ja 5-fluorourasiiliin (F) (750 mg/m² päivässä 5 päivän ajan) tai sisplatiinilla (100 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmän hoitojakso oli 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmän 4 viikkoa. Annettujen hoitojaksojen mediaanilukumäärä potilasta kohden oli TCF-hoitoryhmässä 6 (vaihteluväli 1-16) verrattuna CF-hoitoryhmän 4:ään (vaihteluväli 1-12). Aika taudin etenemiseen (TTP) oli ensisijainen päätetapahtuma. Riskin vähenemä taudin etenemiseen oli 32,1 % pienempi ja siihen liittyi merkittävästi pidempi TTP (p = 0,0004) TCF-hoitoryhmän eduksi. Myös kokonaiselossaoloaika, johon liittyi kuolleisuuden riskin vähenemä 22,7 %:lla oli merkittävästi pidempi (p = 0,0201) TCF-hoitoryhmän eduksi. Tulokset hoidon

tehosta on yhdistetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

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

*Ei-stratifioitu logrank-testi

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

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

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)
Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa 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 kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiiniin 75 mg/m² ja 5-fluorourasiiliin 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste (≥ 25 % tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4-7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia 100 mg/m² yhdistettynä 5-fluorourasiiliin 1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste (≥ 25 % tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4-7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Paikallista sädehoitoa annettiin

joko konventionaalisesti fraktioituna (1,8-2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa yhteensä kokonaisannokseen 66-70 Gy) tai kiihdytettyä / 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 TFP-ryhmässä saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia tai vastaavaa 500 mg suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä. 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-ajan 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)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (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 (kuukausia) (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) ***p-arvo	67,8 (60,4 - 74,6)	53,6 (46,0 - 61,0)
	0,006	
Paras kokonaisvaste tutkimushoitoon [kemoterapia ± sädehoito] (%) (95 % CI) ***p-arvo	72,3 (65,1 - 78,8)	58,6 (51,0 - 65,8)
	0,006	
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4 - 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 - 17,4)
Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,52 - 0,99) 0,0457	

Riskisuhde alle 1 suosii dosetakseli+ sisplatiini + 5 FU:n kombinaation hyödyllisyyttä

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

** Logrank-testi

*** Khiin neliö -testi

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

Toimintakykyä mittaavissa pään- ja kaulan syöpäpotilaiden PSS-HN-testeissä, jotka on suunniteltu mittaamaan puheen ymmärrettävyyttä, kykyä syödä julkisella paikalla ja ruokavalion laatua, tulokset olivat merkitsevästi paremmat TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään.

Mediaaniaika WHO suorituskykyluokan ensimmäiseen huonontumiseen oli merkitsevästi pitempi

TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään. Kivun voimakkuuspisteet paranivat hoidon aikana molemmissa ryhmissä viitaten kivun hoidon olleen riittävää.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin satunnaistetussa avoimessa faasin III monikeskustutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaatioissa 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 ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. Dosetakseliin kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sislplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sislplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1-5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3-8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22 – 56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy /vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70 – 72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log rank -testi, p = 0,0058) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (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 %:a ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56 – 0,90; log rank -testi p = 0,004). Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Dosetakselin tehokkuus 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 -
	0,71 (0,56 - 0,90)	

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) tutkimushoitoon [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

* Adjustoimaton log-rank-testi

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

*** Khiin neliö -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

NA – ei sovellettavissa (not applicable)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset dosetaxelin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa rintasyövässä, ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä, eturauhassyövässä, mahalaukun karsinoomassa tai pään ja kaulan alueen syövässä, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Yhden tunnin infuusiona annetun 100 mg/m² dosetaxeliannoksen 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 l. Yksilöiden välinen vaihtelu kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetaxeli sitoutuu yli 95 %:sti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Tutkimus, jossa käytettiin ¹⁴C-merkittyä dosetaxelia, suoritettiin kolmella syöpäpotilaalla. Dosetaxeli 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

Dosetaxelin väestöfarmakokineetiikkaa 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 dosetaxelin farmakokineetiikkaa.

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 alkalisen fosfaatin kohoaminen vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistumien alenemista keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2).

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Dosetaxelin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievistä kohtalaiseen asteista nesteretentia eikä tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa, ole saatavilla.

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

Yhdistelmänä käytettäessä dosetaxeli ei vaikuta doksorubisiinin puhdistumaan eikä doksorubisiinolin (doksorubisiinin metaboliitti) tasoihin plasmassa. Dosetaxelin, doksorubisiinin ja syklofosamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

Kapesitabiini

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

Sisplatiini

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

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

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

Prednisoni ja deksametasoni

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

Prednisoni

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetaxelin farmakokinetiikkaan.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetaxelin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

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

Jyrsijöillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa todetut haittavaikutukset kiveksiin viittaavat siihen, että dosetaxeli saattaa heikentää miesten fertiilitettä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80

Vedetön etanoli
Sitruunahappo, vedetön (E330)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
2 vuotta

Injektiopullon avaamisen jälkeen

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöön. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 – 8°C:n lämpötilassa.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu olevan 4 viikkoa säilytettäessä 2 – 8°C:ssa.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 – 8°C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu polyolefiinipusseissa olevan 72 tuntia säilytettäessä 2 – 8°C:ssa ja 8 tuntia 25°C:ssa.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on klorobutyyl-kumikorkki, alumiinisineti ja muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 1 ml konsentraattia.

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on klorobutyyl-kumikorkki, alumiinisineti ja muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 4 ml konsentraattia.

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on klorobutyyl-kumikorkki, alumiinisineti ja muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 7 ml konsentraattia.

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on klorobutyyl-kumikorkki, alumiinisineti ja muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 8 ml konsentraattia.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dosetakseli on syöpälääke ja kuten muidenkin potentiaalisesti toksisten yhdisteiden yhteydessä, varovaisuutta on noudatettava käsiteltäessä dosetakselia ja valmistettaessa dosetakseli-liuoksia. Käsineitten käyttöä suositellaan.

Mikäli dosetakseli-infuusiokonsentraatti tai -infuusioliuos joutuu kosketuksiin ihon kanssa, kosketuskohta on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos dosetakseli-infuusiokonsentraatti tai -infuusioliuos joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, limakalvot on välittömästi ja perusteellisesti huuhdeltava vedellä.

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkevalmisteita, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkevalmisteen kanssa.

- Docetaxel Amring 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten, joka sisältää vain yhden 1 ml:n (20 mg/1 ml) injektiopullon.
- Docetaxel Amring 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten, joka sisältää vain yhden 4 ml:n (80 mg/4 ml) injektiopullon.
- Docetaxel Amring 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten, joka sisältää vain yhden 7 ml:n (140 mg/7 ml) injektiopullon.
- Docetaxel Amring 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten, joka sisältää vain yhden 8 ml:n (160 mg/8 ml) injektiopullon.

Docetaxel Amring 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI vaadi laimentamista erillisellä liuottimella, vaan se laimennetaan lisäämällä tarvittava määrä konsentraattia infuusionesteeseen.

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen ja tarkoitettu käytettäväksi välittömästi.

Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän dosetakseli koteloida olla 20 – 25°C:n lämpötilassa viisi minuuttia ennen käyttöönottoa.

Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia useamman kuin yhden injektiopullon dosetakseli-infuusiokonsentraattia liuosta varten. Vedä aseptisesti tarvittava määrä dosetakseli-infuusiokonsentraattia liuosta varten kalibroidulla injektioruiskulla, johon on asetettu 21G-neula.

Jokainen ml lääkevalmistetta sisältää 20 mg dosetakselia.

Vaadittava määrä dosetakseli-infuusiokonsentraattia liuosta varten tulee injisoida yhdellä injektioilla (kertainjektio) infuusiopussiin tai pulloon, jossa on 250 ml 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionestettä.

Jos tarvittava dosetakseliannos on suurempi kuin 190 mg, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.

Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.

Infuusiopussin liuos on käytettävä 8 tunnin sisällä 25°C:ssa. Tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusioaika.

Vaikka kosketusaika on hyvin lyhyt, varotoimenpiteenä suositellaan vain PVC:tä sisältämättömien letkujen ja infuusiovälineiden käyttöä.

Kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet myös Docetaxel Amring -infuusioliuos on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Sakkaita sisältävät liuokset on hävitettävä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amring S.A.R.L.
216 boulevard Saint-Germain
75007 Pariisi
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30350

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2015-01-13

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.12.2018