

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Stada 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää dosetakselia 20 mg millilitrassa.

Yksi 1 ml:n kerta-annosinjektiopullo sisältää 20 mg dosetakselia.

Yksi 4 ml:n kerta-annosinjektiopullo sisältää 80 mg dosetakselia.

Yksi 7 ml:n kerta-annosinjektiopullo sisältää 140 mg dosetakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Vedetön etanoli; 400 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Konsentraatti on kirkas, vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Docetaxel Stada yhdistelmänä doksorubiiniin ja syklofosfamidin kanssa on tarkoitettu sellaisten potilaiden liitännäishoidoksi, jotka sairastavat:

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

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

Docetaxel Stada yhdistelmänä doksorubiiniin kanssa on tarkoitettu sellaisten potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa rintasyöpää, ja jotka aiemmin eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa tähän sairauteensa.

Docetaxel Stada-monoterapia on tarkoitettu sellaisten potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa rintasyöpää, ja joilla aikaisempi solunsalpaajahoito ei ole tehonnut, kun aikaisempaan kemoterapiaan on kuulunut antrasykliini tai jokin alkyloiva aine.

Docetaxel Stada yhdistelmänä trastutsumabin kanssa on tarkoitettu sellaisten potilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastasoinutta, HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka eivät aiemmin ole saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiinsa.

Docetaxel Stada yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa on tarkoitettu sellaisten potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa rintasyöpää, ja joiden aikaisempi solunsalpaajahoito ei ole tehonnut. Aiempaan hoitoon on pitänyt kuulua antrasykliini.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Docetaxel Stada yhdistelmänä sisplatiinin kanssa on tarkoitettu sellaisten potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa, ei-pienisoluista keuhkosityöpää, jota ei voida leikata, ja jotka eivät aikaisemmin ole saaneet syövän kemoterapiaa tautinsa tässä vaiheessa.

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

Docetaxel Stada 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 antaa kortikosteroidia suun kautta; esim. deksametasonia 16 mg/vrk (esim. 8 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan ja alkaen 1 päivä ennen dosetakselin antoa, ellei deksametasoni ole kontraindisoitu (ks. kohta 4.4). Profylaktisesti voidaan käyttää G-CSF:ää hematologisten toksisuuksien riskin vähentämiseksi.

Kun lääkettä käytetään samanaikaisesti prednisonin tai prednisolonin kanssa eturauhassyövän hoidossa, on suositeltu esiläkityksen annostus 8 mg deksametasonia suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.4).

Dosetakseliä annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan, paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, liitännäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² tunnin kuluttua doksorubisiiniin (50 mg/m²) ja syklofosamidin (500 mg/m²) antamisesta joka 3. viikko kuuden

syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös ”Annoksen mukauttaminen hoidon aikana”).

Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän monoterapiassa suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m^2 . Ensilinjan hoidossa yhdistelmänä doksorubiiniin (50 mg/m^2) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 .

Yhdistelmänä trastutsumabin kanssa suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m^2 joka 3. viikko, kun trastutsumabia annetaan joka viikko. Rekisteröintitutkimuksessa dosetakselihoito aloitettiin vuorokausi ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeen. Seuraavat dosetakseliannokset annettiin välittömästi trastutsumabi-infusion päättymisen jälkeen, jos aiempi trastutsumabiannos oli hyvin siedetty. Trastutsumabin annostus ja antotapa, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 joka 3. viikko kapesitabiiniannoksen ollessa $1\ 250 \text{ mg/m}^2$ kaksi kertaa vuorokaudessa (30 minuutin kuluessa ateriasta) 2 viikon ajan, jonka jälkeen seuraa 1 viikon tauko. Kapesitabiiniannos lasketaan ihon pinta-alan mukaan (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo).

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien, ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 , jonka jälkeen välittömästi annetaan sisplatiinia 75 mg/m^2 30–60 minuutin kuluessa. Platinapohjaisen kemoterapian epäonnistumisen jälkeen suositeltu dosetakseliannostus on 75 mg/m^2 monoterapiana.

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Suosittu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 yhden tunnin kestävässä infuusiona, jota seuraa sisplatiiniannoksella 75 mg/m^2 ja annettuna 1–3 tunnin infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infusion jälkeen seuraa jatkuva (24 tuntia vuorokaudessa) 5-fluorourasiili-infusio annostasolla 750 mg/m^2 päivässä 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko. Potilaiden tulee saada antiemeettistä esilääkitystä ja riittävää nesteytystä ennen sisplatiinin antoa. G-CSF:ää tulee käyttää profylaktisesti hematologisten toksisuuksien riskin vähentämiseksi (ks. myös ”Annoksen mukauttaminen hoidon aikana”).

Pään ja kaulan alueen syöpä

Potilaille on esilääkityksenä annettava antiemeettejä ja riittävä nesteytys (ennen sisplatiinihoitoa ja sen jälkeen). G-CSF:ää voidaan käyttää profylaktisesti hematologisten toksisuuksien riskin vähentämiseksi. Kaikki tutkimusten TAX 323 ja TAX 324 dosetakselia sisältäviin ryhmiin kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Ei-leikkavissa olevan, paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 yhden tunnin kestävässä infuusiona, jota seuraa sisplatiiniannoksella 75 mg/m^2 yhden tunnin kestävässä infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infusion jälkeen seuraa viiden päivän ajan jatkuva 5-fluorourasiili-infusio annosnopeudella 750 mg/m^2 päivässä. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 syklin ajan. 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 yhden tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin–3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen seuraa 5-fluorourasiilia annosnopeudella 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 mukauttamiseksi, ks. käytettyjen lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

Annoksen mukauttaminen hoidon aikana

Yleistä

Dosetakselia voidaan antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/mm³.

Jos potilaalla on kuumeinen neutropenia, hänen neutrofiilimääränsä pysyy < 500 solua/mm³ yli viikon ajan, hänellä ilmenee vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoidon aikana, on dosetakseliannosta pienennettävä 100 mg:sta/m² annokseen 75 mg/m², ja/tai 75 mg:sta/m² annokseen 60 mg/m². Jos potilas edelleen kokee edellä mainittuja reaktioita annostasolla 60 mg/m², on hoito 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, on annosta pienennettävä 60 mg:aan/m².

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Potilaiden, joiden dosetakselin aloitusannos on ollut 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiinin kanssa ja joiden verihytaleiden määrä edellisen hoitosyklin aikana alimmillaan on laskenut alle 25 000 solua/mm³, tai potilaiden, joilla on ilmennyt kuumeista neutropeniaa tai jokin vakava, ei-hematologinen toksisuus, on dosetakseliannosta pienennettävä 65 mg:aan/m² seuraavia hoitosyklejä varten. Sisplatiiniannoksen pienentämisen osalta, ks. vastaavan lääkevalmisteen valmisteyhteenveto.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto.
- Jos potilaalla ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli/kapesitabiini-hoitosykliin asti ei uutta hoitosykliä pidä aloittaa ennen kuin oireet ovat lievittyneet gradus 0–1:ksi. Hoitoa jatketaan sitten 100 %:lla aloitusannoksella.
- Jos potilaalle ilmenee toisen kerran gradus 2 toksisuus tai ensimmäisen kerran gradus 3 toksisuus missä tahansa hoitosyklin vaiheessa, ei uutta hoitosykliä pidä aloittaa ennen kuin oireet ovat lievittyneet gradus 0–1:ksi, ja sitten jatka hoitoa dosetakseliannoksella 55 mg/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai gradus 4 toksisuuden ilmetessä on dosetakselin annostelu keskeytettävä.

Trastutsumabiannoksen säätämistä varten, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Mikäli G-CSF:n käytöstä huolimatta esiintyy kuumeista neutropeniaa, pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenista infektiota, on dosetakseliannosta pienennettävä 75:stä 60 mg:aan/m². Mikäli myöhemmin esiintyy komplisoitunutta neutropeniaa, tulee dosetakseliannosta pienentää 60:stä 45 mg:aan/m². Gradus 4 trombositopenian ilmetessä on dosetakseliannosta pienennettävä 75:stä 60 mg:aan/m². Potilaille ei

pidä antaa uusia dosetakselihoitosyklejä ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle $> 1\ 500$ solua/mm³ ja verihiutaleet ovat korjaantuneet tasolle $> 100\ 000$ solua/mm³. Hoito on keskeytettävä, jos näitä toksisuuksia esiintyy (ks. kohta 4.4).

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

Toksisuus	Annoksen mukauttaminen
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.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annoksen mukauttaminen, ks. kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetot.

SCCHN-rekisteröintitutkimuksissa niille potilaille, joille kehittyi komplisoitunut neutropenia (mukaan lukien pitkittynyt neutropenia, kuumeinen neutropenia tai infektio), suositeltiin G-CSF:n antoa ennaltaehkäisevästi (esim. päivinä 6-15) kaikissa seuraavissa hoitosykleissä.

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Dosetakseli 100 mg/m²-monoterapiasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella suositeltu dosetakseliannos olisi 75 mg/m² sellaisille potilaille, joilla transaminaasiarvot (ALAT ja/tai ASAT) ovat yli 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajan (ULN) samalla kun alkalinen fosfataasi on yli 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilailla, joilla seerumin bilirubiini ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvot ovat yli 3,5 kertaa normaaliarvojen ylärajan ja alkalinen fosfataasi samalla on yli 6 kertaa normaaliarvojen ylärajan, ei erityisiä ohjeita dosetakseliannoksen pienentämistä varten voida antaa, eikä dosetakseliä pidä käyttää, ellei käyttöä katsota ehdottoman tarpeelliseksi.

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa mahalaukun adenokarsinoomapotilaita hoidettiin dosetakselilla yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle sellaiset potilaat, joiden ALAT- ja/tai ASAT-arvot olivat $> 1,5 \times$ ULN sekä alkalinen fosfataasi $> 2,5 \times$ ULN ja bilirubiini $> 1 \times$ ULN. Tällaisille potilaille ei voida antaa suosituksia dosetakseliannosten pienentämistä varten, eikä dosetakseliä pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman aiheellista. Tiedot dosetakselin yhdistelmähoidosta muissa indikaatioissa sellaisilla potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, puuttuvat.

Pediatriset potilaat

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

Dosetakseliä ei ole relevanttia käyttää lapsille rintasyöpään, ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään, eturauhassyöpään, mahalaukun karsinoomaan tai pään ja kaulan alueen syöpään, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iäkkäitä potilaita varten ei voida antaa erityisiä käyttöohjeita.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa 60-vuotiaille tai tätä vanhemmille potilaille suositellaan kapesitabiinin aloitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joiden neutrofiiliarvo lähtötasossa on < 1500 solua/mm³.

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

Yhdistelmähoidossa on huomioitava myös dosetakselin kanssa käytettävien lääkkeiden vasta-aiheet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rintasyövässä ja ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä annetaan esilääkitystä oraalilla kortikosteroidilla (esim. deksametasoni), ellei tällainen lääkitys ole vasta-aiheinen. Deksametasoniannostus on 16 mg/päivä (esim. 8 mg 2 kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan ja aloitettuna päivää ennen dosetakselin antoa. Tämä esilääkitys voi vähentää mahdollisen nesteretention ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta sekä yliherkkyysreaktioiden vaikeusastetta. Eturauhassyövässä esilääkityksenä annetaan 8 mg deksametasonia 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 keskimäärin saavutettu 7. hoitopäivän kohdalla, mutta aikaväli saattaa olla lyhyempi aiemmin runsaasti lääkityillä potilailla. Täydellistä verenkuvaa on seurattava säännöllisesti kaikilla dosetakselihoitoa saavilla potilailla. Potilaille voidaan antaa uusi dosetakselihoito siinä vaiheessa, kun neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle ≥ 1500 solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

Vaikean neutropenian sattuessa (< 500 solua/mm³ seitsemän päivää tai kauemmin) dosetakselihoiton aikana, suositellaan annoksen pienentämistä jäljellä olevien hoitosyklien 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 neutropeenisiä 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 neutropeenisiä 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).

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyyksireaktioiden havaitsemiseksi potilaita on seurattava huolellisesti, etenkin ensimmäisen ja toisen dosetakseli-infuusion aikana. Yliherkkyyksireaktioita saattaa esiintyä muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta, joten hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Mikäli yliherkkyyksireaktioita esiintyy, lievät oireet kuten punoitus tai paikalliset ihoreaktiot eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Vaikeat reaktiot, kuten voimakas hypotensio, bronkospasmi tai yleistynyt lääkehottuma/punoitus, vaativat kuitenkin välitöntä dosetakseli-infuusion keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Potilaita, joille on kehittynyt vaikeita yliherkkyyksireaktioita, ei enää pidä hoitaa dosetakselilla uudestaan. Aiemmin paklitakselista yliherkkyyksireaktion saaneilla potilailla saattaa olla suurentunut riski saada dosetakselista jopa aiempaa vaikeampi yliherkkyyksireaktio. Tällaisia potilaita on tarkkailtava huolellisesti dosetakselihoitoa aloitettaessa.

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 ovat johtaneet dosetakselihoitoon keskeyttämiseen tai lopettamiseen, on myös raportoitu (ks. kohta 4.2).

Nesteretentio

Potilaita, joilla ilmenee vaikeaa nesteretenttiota, kuten nesteen kerääntymistä pleuraonteloon ja perikardiumiin ja askitesta, on seurattava huolellisesti.

Hengityselimet

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dosetakselihoitoa annostasolla 100 mg/m^2 saavien potilaiden riski vaikeille haittavaikutuksille on tavallista suurempi, jos heidän seerumin transaminaasiarvonsa (ALAT ja/tai ASAT) ovat 1,5 kertaa ja heidän alkalinen fosfataasi (AFOS) samaan aikaan on 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajojen. Näitä vaikeita haittavaikutuksia ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemat mukaan lukien sepsis, mahdolliset kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot, sekä kuumeinen neutropenia, infektiot, trombosytopenia, stomatiitti ja astenia. Näin ollen dosetakselin suositusannos potilaille, joiden maksan toimintakokeiden (LFT) tulokset ovat koholla, on 75 mg/m^2 . Maksan toimintakokeet olisi lisäksi suoritettava ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitosykliä (ks. kohta 4.2).

Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertaa ja alkalinen fosfataasi yli 6-kertaa normaaliarvojen ylärajan, ei erityisiä ohjeita dosetakseliannoksen pienentämiseksi voida antaa, eikä dosetakseliä pidä käyttää, ellei käyttöä katsota ehdottoman tarpeelliseksi.

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT olivat $> 1,5 \times \text{ULN}$ sekä alkalinen fosfataasi $> 2,5 \times \text{ULN}$, ja bilirubiini $> 1 \times \text{ULN}$. Tällaisille potilaille ei voida antaa annosten pienentämisoheja, eikä dosetakseliä pidä käyttää, ellei käyttöä katsota ehdottoman tarpeelliseksi. Tiedot dosetakselin yhdistelmähoitosta muissa indikaatioissa sellaisilla potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, puuttavat.

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, ja etenkin, jos tätä yhdistelmää on edeltänyt antrasykliinejä (doksorubisiini tai epirubisiini) sisältävä solunsalpaajahoido. Vajaatoiminta voi olla kohtalaista tai vaikeaa, ja siihen on liittynyt kuolemantapauksia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalle harkitaan dosetakselihoitoa yhdessä trastutsumabin kanssa, on hänen sydämensä toiminta arvioitava lähtötilanteessa. Sydämen toimintaa tulee seurata hoidon aikana (esim. joka 3. kuukausi), jotta voidaan helpommin löytää ne potilaat, joille saattaa kehittyä sydämen toiminnan häiriöitä. Katso tarkemmat tiedot trastutsumabin valmisteyhteenvedosta.

Kammion rytmihäiriöitä mukaan lukien kammiotakykardiaa (joskus kuolemaan johtanutta) on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu doksorubisiinia, 5-fluorourasiilia ja/tai syklofosfamidia sisältävällä dosetakselyhdistelmähoidolla (ks. kohta 4.8). Suositellaan sydämen lähtötilanteen arviointia.

Silmät

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

Muut

Sekä miesten että naisten on käytettävä raskauden ehkäisyä hoidon aikana, ja miesten vielä vähintään sitä seuraavien kuuden 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 liittämissä hoidoissa

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).

Ruoansulatuselimistön 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 syklofosfamidihoitoa (TAC) saaneilla potilailla viivästyneen myelodysplasian tai myeloidisen leukemian riski vaatii hematologista seurantaa.

Potilaat, joilla on yli 4 positiivista imusolmuketta

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

Iäkkäät potilaat

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

Eturauhassyöpätutkimuksessa kolmen viikon välein dosetakselilla hoidetuista 333 potilaasta 209 oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 68 oli yli 75-vuotiaita. Näillä potilailla kynsimuutosten ilmaantuvuus $\geq 10\%$ oli suurempi verrattuna tätä nuorempiin potilaisiin. Kuumeen, ripulin, anoreksian ja perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus $\geq 10\%$ oli suurempi 75-vuotilailla 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 siplatiiniin 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 $\geq 10\%$ korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin.

TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia) eli enintään 400 mg (0,5 ml) etanolia millilitrassa konsentraattia, mikä vastaa 10 ml:aa olutta tai 4 ml:aa viiniä yhtä millilitraa konsentraattia kohti.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

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 jotka täten saattavat estää kilpailevasti entsyymien toimintaa). Tällaisia lääkkeitä ovat esim. siklosporiini, ketokonatsoli ja erytromysiini. Varovaisuuteen on näin ollen syytä, kun hoidetaan edellä mainittuja lääkevalmisteita samanaikaisesti saavia potilaita, sillä merkittävien interaktioiden riski on olemassa.

Annettaessa yhdistelmänä CYP3A4-inhibiittorin kanssa dosetakselin haittavaikutukset voivat lisääntyä vähentyneen metabolian vuoksi. Jos voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, klaritromysiinin, indinaviirin, nefatsodonin, nelfinaviirin, ritonaviirin, sakinaviirin,

telitromysiinin ja vorikonatsolin) samanaikaista käyttöä ei voida välttää, edellytetään tarkkaa kliinistä seuranta, ja dosetakselin annosmuutokset voivat olla tarpeen voimakkaan CYP3A4-inhibiittorihoitoon aikana (ks. kohta 4.4). Dosetakselin antaminen yhdistelmänä voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin kanssa johti dosetakselipuhdistuman vähenemiseen 49 %:lla 7 potilaan farmakokineettisessä tutkimuksessa.

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

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

Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden samanaikainen anto. Rajoitettu aineisto yhdestä avoimesta tutkimuksesta viittaa dosetakselin ja karboplatiinin väliseen yhteisvaikutukseen. Dosetakseliin yhdistettynä karboplatiinin puhdistuma oli noin 50 % suurempi verrattuna karboplatiinimonoterapian yhteydessä aiemmin ilmoitettuun puhdistumaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dosetakselin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Dosetakselin on osoitettu olevan sekä embryo- että fetotoksinen kaneilla ja rotilla, sekä alentavan fertiilitettä rotilla. Dosetakseli, kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, saattaa aiheuttaa vahinkoa sikiölle, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Tästä syystä dosetakselia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole välttämätöntä.

Dosetakselia saavia, hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvota välttämään raskaaksi tulemista, ja ilmoittamaan hoitavalle lääkärilleen välittömästi, jos he ehkäisystä huolimatta tulevat raskaaksi.

Imetys

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

Raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Hedelmällisyys

Non-kliinisisissä tutkimuksissa dosetakselilla on ilmennyt genotoksisia vaikutuksia, ja se saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dosetakselihoitoa saavia miehiä on ohjeistettava, etteivät he saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä kuuteen kuukauteen hoidon jälkeen. Lisäksi heitä on kehoitettava hakemaan neuvoa liittyen mahdolliseen sperman pakastamiseen ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

Tiedot haittavaikutuksista, joiden katsotaan olevan mahdollisesti tai todennäköisesti dosetakselistä johtuvia, on kerätty:

- 1 312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sislplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät, hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 – tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 – tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät, hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinomapotilaasta (221 potilaasta tutkimuksen faasi III -osassa ja 79 potilaasta faasi II -osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sislplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät, hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sislplatiinin ja 5-fluorourasiilin 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. Haittavaikutusten 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Yhdistelmähoidosta trastutsumabin kanssa on alla ilmoitettu ne haittavaikutukset (kaikki asteet), joita raportoitiin ≥ 10 %. Vakavien haittatapahtumien (SAE) ja Gradus 4 olevien, ei-vakavien haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuudet lisääntyivät trastutsumabiyhdistelmähoidossa verrattuna dosetakselimonoterapiaan (SAE-tapahtumien ilmaantuvuus oli 40 % vs. 31 %; ja luokkaan 4 kuuluvien haittatapahtumien ilmaantuvuus 34 % vs. 23 %).

Kapesitabiiniyhdistelmähoidon osalta luetellaan ne yleisimmät hoitoon liittyneet haittavaikutukset (≥ 5 %), jotka raportoitiin faasin III tutkimuksen yhteydessä rintasyöpäpotilailla, joiden hoito antrasykliinillä oli epäonnistunut (ks kapesitabiinin valmisteyhteenveto).

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

Ohimeneviä ja vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ihoreaktioita on todettu. Reaktiot ilmaantuivat ihottumana; mukaan lukien paikalliset eruptiot pääasiassa jaloissa ja käsissä (mukaan lukien vakava käsi-jalkaoireyhtymä = palmoplantaarinen erytrodysesesia), mutta myös käsivarsissa, kasvoissa ja rintakehässä; ja reaktioihin liittyi usein kutinaa. Eruptiot ilmaantuivat yleensä viikon sisällä dosetakseli-infuusion annosta. Vakavia oireita, kuten eruptioita joita seurasi hilseily ja jotka harvoin johtivat dosetakselihoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen, on raportoitu harvemmin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Vakavat kynsiin liittyvät häiriöt ovat ilmaantuneet hypo- tai hyperpigmentaationa ja joskus kipuna ja kynnen irtoamisena.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Nesteretenttiota, kuten perifeeristä turvotusta ja harvemmin nesteen kerääntymistä keuhkopussiin, sydänpussiin, vatsaonteloon sekä painonnousua, on raportoitu. Perifeerinen turvotus alkaa yleensä alaraajoista ja se voi yleistyä siten, että paino nousee 3 kg tai enemmän. Nesteretention esiintymistiheys ja vaikeusaste kumuloituvat (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista rintasyövän hoidossa, dosetakseli 100 mg/m² monoterapiana

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %; mukaan lukien sepsis ja pneumonia, joka on kuolemaan johtava 1,7 % :ssa)	Infektiot, joihin liittyy G4 neutropenia (G3/4: 4,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 76,4 %); Anemia (G3/4: 8,9 %); Kuumeinen neutropenia	Trombosytopenia (G4: 0,2 %)	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 5,3 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia		

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän 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 dosetakselihoitossa, jossa lääkettä annettiin monoterapiana annostasolla 100 mg/m². Oireet helpottuivat spontaanisti 3 kuukauden kuluessa.

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin harvinainen: Yksittäinen alopesiatapaus, joka ei ollut korjaantunut tutkimuksen lopussa. Ihoreaktioista 73 % korjaantuivat 21 vuorokaudessa.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Keskimääräinen kumulatiivinen annos hoidon keskeyttämiseen oli yli 1 000 mg/m² ja keskimääräinen aika nesteretention korjaantumiseen oli 16,4 viikkoa (0–42 viikkoa). Kohtalaisen tai vaikean nesteretention puhkeaminen (keskimäärin kumulatiivisella annoksella 818,9 mg/m²) viivästyi esilääkityillä potilailla verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet esilääkitystä (keskimäärin kumulatiivisella annoksella 489,7 mg/m²). Retentiota on kuitenkin raportoitu joillakin potilailla jo hoidon alkujaksojen aikana.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² monoterapiana

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikeita tapauksia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei vaikeita tapauksia)
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
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 12,4 %); Nesteretentio (vaikea: 0,8 %); Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2 %)

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista rintasyövän hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiinin kanssa

MedDRA luokitus	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 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei vaikeita tapauksia)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %), Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudus	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %); Iho-oireet (ei vaikeita tapauksia)		
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 fosfataasin kohoaminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 1 %)

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä sisplatiinin kanssa

MedDRA luokitus	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 %)		

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 alkalisen fosfaatin kohoaminen (0,3 %)

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista rintasyövän hoidossa, dosetakseli 100 mg/m² yhdistelmänä trastutsumabin kanssa

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat; Päänsärky; Makuhäiriöt; heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus; Yskä; Nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi; Ripuli; Oksentelu; Ummetus; Stomatiitti; Dyspepsia; Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudus	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	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakselin 100 mg/m² yhdistelmänä trastutsumabin kanssa

Veri ja imukudos

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

Sydän

Oireista sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 2,2 %:lla dosetakselia ja trastutsumabia saaneista potilaista, mutta ei lainkaan pelkkää dosetakselia saaneilla potilailla. Dosetakseli ja trastutsumabi -ryhmässä 64 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinejä liittämishoitona, kun taas pelkässä dosetakseliyryhmässä antrasykliinejä oli saanut 55 % potilaista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista rintasyövän hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä kapesitabiiniin kanssa

MedDRA luokitus	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
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	Ylävatsankipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 26 %); Alopesia (G3/4: 6 %);	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4: < 1 %); Kynsien värjäytymät;

	Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	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 %)

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista eturauhassyövän hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa

MedDRA luokitus	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 %)
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 kudos	Alopesia; Kynsimuutokset (ei vaikeita tapauksia)	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 %)	

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista liitännäishoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %); Kuumeinen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %); Neurotoksisuus (G3/4: 0 %); Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,1 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
Verisuonisto	Kuumat aallot (G3/4: 0,5 %)	Hypotensio (G3/4: 0 %); Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %); Stomatiitti (G3/4: 6,0 %); Oksentelu (G3/4: 4,2 %); Ripuli (G3/4: 3,4 %); Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen 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 (G3/4: ei sovellettavissa)		

Yleisoreet 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 %)	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus liittämissä hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805)

Hermosto

TAX 316-tutkimuksessa perifeerinen sensorinen neuropatia alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksoille 84:llä (11,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 15:llä (2 %) FAC-ryhmän potilaalla. Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) perifeerisen sensorisen neuropatian havaittiin jatkuvan 10:llä (1,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 2:lla (0,3 %) FAC-ryhmän potilaalla. GEICAM 9805-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen sensorinen neuropatia jatkui seurantajaksoille 10:llä (1,9 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 4:llä (0,8 %) FAC-ryhmän potilaalla. Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) perifeerisen sensorisen neuropatian havaittiin jatkuvan 3:lla (0,6 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Sydän

TAX316-tutkimuksessa, 26 potilaalle (3,5 %) TAC-ryhmässä ja 17 potilaalle (2,3 %) FAC-ryhmässä ilmaantui sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta 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. GEICAM 9805 -tutkimuksessa, 3 potilaalle (0,6 %) TAC-ryhmässä ja 3 potilaalle (0,6 %) FAC-ryhmässä kehittyi sydämen vajaatoiminta seurantajakson aikana. Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) kenelläkään TAC-ryhmän potilaalla ei ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, mutta 1 TAC-ryhmän potilas kuoli dilatoivaan kardiomyopatiaan ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan havaittiin jatkuvan 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Iho ja ihonalainen kudos

TAX316-tutkimuksen seurantajakson aikana raportoitiin kemoterapiahoidon jälkeen jatkunutta alopesiaa 687:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (92,3 %) ja 645:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (87,6 %).

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

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

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

Sukupuolielimet ja rinnat

TAX316-tutkimuksessa amenorreaa, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksoille kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-

ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amennorean havaittiin jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaalla (11,7 %).

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

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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

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

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

Hoitojakson aikana alkanut imunesteturvotus jatkui seurantajaksolle 5:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,9 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa imunesteturvotuksen havaittiin jatkuvan 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %).

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

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

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

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

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)

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista mahalaukun adenokarsinooman hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa:

MedDRA luokitus	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 kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %).	Kutiava ihottuma (G3/4: 0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä uhkaava: 1 %).	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus mahalaukun adenokarsinooman hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

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 sekundaariprofylaksiana 19,3 % :lla potilaista (10,7 % :ssa hoitojaksoista). Kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisia infektiota esiintyi 12,1 % :lla ja vastaavasti 3,4 % :lla potilaista, kun potilaat saivat profylaktisesti G-CSF:ää, ja 15,6 % :lla sekä 12,9 % :lla potilaista ilman profylaktista G-CSF:ää (ks. kohta 4.2).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista pään ja kaulan alueen syövän hoidossa, dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektio (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 vaikeita tapauksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt/Hajuharhat; 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		Laskimoverenkierron häiriöt (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	Alopesia (G3/4:10,9 %)	Kutiava ihottuma;	

kudos		Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4:0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesterentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektio (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %); Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt/Hajuharhat (G3/4: 0,4 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihasiskemia
Verisuonisto			Laskimoverenkierron häiriöt
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 %);	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu (G3/4: 1,2 %); Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	

	Ummetus (G3/4: 0,4 %)		
Iho ja ihonalainen kudus	Alopesia (G3/4: 4,0 %); Kutiava ihottuma;	Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %); Kuume (G3/4: 3,6 %); Nesterentio (G3/4: 1,2 %); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoille tulon jälkeen kertynyt kokemus

Hyvän- ja pahanlaatuiset neuroplasmat (mukaan lukien kystat ja polyypit)

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

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu yliherkkyysoireita (yleisyys tuntematon) potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysoireita paklitakselista.

Hermosto

Kouristuskohauksia tai ohimenevää tajuttomuutta on raportoitu harvoin tapauksina dosetakselin annon yhteydessä. Nämä reaktiot esiintyvät joskus lääkevalmisteen infuusion aikana.

Silmät

Ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia), joita yleensä ilmenee lääkevalmisteen infuusion aikana ja yliherkkyysoireihin liittyen, on raportoitu hyvin harvoin. Häiriöt korjaantuivat infuusion päätyttyä. Kyynelvuotoa joko yksinään tai konjunktiviitin kera, sekä kyynelkanavan tukkeutumista ja siitä johtuvaa runsasta kyynelvuotoa on raportoitu harvoin tapauksina. Rakkulaista makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen dosetakselihoitoa saaneilla potilailla.

Kuulo ja tasapainoelin

Ototoksisuutta, kuulohäiriöitä ja/tai kuulon menetystä on raportoitu harvoin.

Sydän

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

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

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

Harvoja dehydraatiotapauksia, jotka ovat johtuneet ruoansulatuskanavan haitoista tai perforaatiosta, iskeemisestä koliitista, koliitista tai neutropeenisestä enterokoliitista, on raportoitu. Ileusta ja suolen tukkeutumista on raportoitu harvoin.

Maksa ja sappi

Hepatiittia, joka joskus on johtanut potilaan kuolemaan, on raportoitu hyvin harvoin ja ensisijaisesti aiemmin maksan toimintahäiriöistä kärsineillä potilailla.

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Munuaiset ja virtsatie

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

Pistoskohdan reaktion uusiutumista on havaittu kohdassa, jossa on aiemmin ilmennyt ekstravasatiota, kun dosetakselia on annettu eri kohtaan (recall-ilmiö) (yleisyys tuntematon).

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Joitakin yliannostustapauksia on raportoitu. Dosetakselin yliannostukseen ei ole olemassa tunnettua antidoottia. Yliannostustapauksissa potilaan elintoimintoja on seurattava tarkoin tällaiseen seurantaan soveltuvassa erikoisyksikössä. Yliannostustapauksissa on oletettavaa, että mahdolliset haittavaikutukset ilmenevät tavallista vaikeampina. Yliannostustapauksissa ensisijaisesti odotettavissa olevat komplikaatiot ovat luuydinlama, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilalle on annettava 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: L01CD02

Vaikutusmekanismi

Dosetakseli on solunsalpaaja, joka edistää tubuliinin järjestäytymistä pysyviksi mikrotubuleiksi ja estää tubuliinin eroamista viimeksi mainituista. Tämä johtaa vapaan tubuliinimäärän huomattavaan vähenemiseen. Dosetakselin sitoutuminen mikrotubuleihin ei muuta protofilamenttien lukumäärää.

Dosetakselin on osoitettu hajoittavan mikrotubulusten verkostoa soluissa *in vitro*. 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 korkeat ja säilyvät kauan. Lisäksi dosetakseli on todettu aktiiviseksi muutamissa, mutta ei kuitenkaan kaikissa, sellaisissa solulinjoissa, jotka yli-ilmentävät P-glykoproteiinia (jota koodaa usealle lääkkeelle resistenssiä aiheuttava geeni). *In vivo* dosetakselin vaikutus on annostusaikataulusta riippumaton ja sen antituumoriteho hiirten edenneisiin, ihmisistä siirrettyihin tuumoreihin on kokeissa osoittautunut laaja-alaiseksi.

Kliinisen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

Dosetaxeliliitännäishoito yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa

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, joiden KPS ≥ 80 % ja jotka ovat iältään 18–70-vuotiaita. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1-3, 4+) jälkeen 1 491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia annostuksella 75 mg/m² tunnin kuluttua doksirubisiinin (50 mg/m²) ja syklofosfamidin (500 mg/m²) annon jälkeen (TAC-ryhmä), tai doksorubisiinia annostuksella 50 mg/m², jonka jälkeen annettiin fluorourasiilia (500 mg/m²) ja syklofosfamidia (500 mg/m²) (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko ja 6 syklin verran. Dosetakseli annettiin 1 tunnin infuusiona ja kaikki muut lääkevalmisteet laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ä annettiin sekundääriprofylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa suun kautta 10 vuorokauden ajan alkaen jokaisen syklin 5. päivänä, tai muuta vastaavaa antibioottiprofylaksia. Molemmissa haaroissa estrogeeni-/progesteronireseptoripositiivisille potilaille annettiin tamoksifeenia annoksella 20 mg päivässä enimmillään 5 vuoden ajan viimeisen

kemoterapiasyklin jälkeen. Liitännäissädehoitoa annettiin tutkimukseen osallistuvien hoitolaitosten paikallisten ohjeiden mukaisesti 69 % :lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa; 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 kokonaiselossaoloaika (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 % ($p = 0,0043$). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % ($p = 0,002$). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä	Aika taudin etenemiseen			Kokonaiselossaolo		
		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	0,49-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*kun riskisuhde on alle 1, tämä viittaa siihen, että TAC-hoitoon liittyy pitempi aika taudin etenemiseen ja kokonaiselossaoloaika verrattuna FAC-hoitoon.

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan.

1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liitännäishoitona joko dosetakselia 75 mg/m^2 annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m^2 ja syklofosfamidin 500 mg/m^2 antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m^2 , jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m^2 ja syklofosfamidi 500 mg/m^2 (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumisen riski vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (tuumorin koko $> 2 \text{ cm}$ ja/tai negatiivinen ER ja PR ja/tai korkea histologinen/nukleaarinen gradus (gradus 2–3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3

viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosemakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoon päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmassa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan.

Liitännäisdehoito annettiin paikallisten hoitosuosituksen mukaan ja annettiin 53,7 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

Keskimääräisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla kokonaiselossaoloaika oli 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.

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

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

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

TAC-hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmät analysoitiin etukäteen määriteltyjen pääasiallisten ennustetekijöiden mukaan pääanalyyseissä (seuranta-ajan mediaani 77 kuukautta) (katso taulukko alla):

Alaryhmäanalyysit – Rintasyövän liitännäishoito 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
Hormonaalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0,7	0,45-1,1
Positiivinen	344	0,62	0,4-0,97
Tuumorin koko			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologinen gradus			
Grade 1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24-2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46-1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40-1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Dosetakseli monoterapiana

Dosetakselilla on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta metastasoinutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joista 326 potilaalla alkyloiva lääkitys oli epäonnistunut ja 392 potilaalla antrasykliinilääkitys oli epäonnistunut. Tutkimuksissa käytettiin suositusten mukaista dosetakseliannostusta, eli 100 mg/m² kolmen viikon välein.

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei ollut tuottanut tulosta, dosetakseliä verrattiin doksorubisiinin annoksella 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. doksorubisiini 14 kk, p=0,38) tai taudin etenemisestä vapaaseen aikaan (dosetakseli 27 vk vs. doksorubisiini 23 vk, p=0,54).

Dosetakseliä saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia, kongestiivista sydämen vajaatoiminta -tapausta).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakseliä verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (annoksilla 12 mg/m² kuuden viikon välein sekä 6 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (33 % vs. 12 %, p < 0,0001), pidensi aikaa taudin etenemiseen (19 vk vs. 11 vk, p = 0,0004) ja pidensi kokonaiselossaoloa (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 dosetakselimonoterapiaa ja paklitakseliä hoidettaessa levinnyttä rintasyöpää potilailla, joiden aiempaan syövän kemoterapiaan oli kuulunut antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkästään dosetakseliä annoksella 100 mg/m² yhden tunnin infuusiona tai paklitakseliä annoksella 175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin joka kolmas viikko.

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

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

Dosetakselin ja doksorubisiinin yhdistelmähoito

Laaja, satunnaistettu faasin III tutkimus, johon osallistui 429 aikaisemmin hoitamattomia, metastasoivaa tautia sairastavaa potilasta, suoritettiin käyttämällä seuraavia yhdistelmiä: doksorubisiini (50 mg/m²) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m²) (AT-ryhmä) ja doksorubisiini (60 mg/m²) yhdistettynä syklofosfamidiin (600 mg/m²) (AC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko, hoitosyklien päivänä 1.

- Aika taudin 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.
- Kokonaisvaste (ORR) oli merkitsevästi parempi AT-ryhmässä kuin AC-ryhmässä (p = 0,009). ORR oli 59,3 % (95 % CI: 52,8 - 65,9) AT-ryhmässä ja 46,5 % (95 % CI: 39,8 - 53,2) AC-ryhmässä.

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

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

Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoito

Dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa tutkittiin sellaisten potilaiden hoidossa, jotka sairastivat metastasoineutta ja HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät olleet saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiinsa. 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 aiemmin saaneet atrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona vai eivät. Tässä rekisteröintitutkimuksessa HER2-positiivisuus määritettiin immunohistokemiallisen menetelmän avulla (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tähän tutkimukseen osallistuneista potilaista 87 %:lla oli IHC 3+ -asteiseksi määritelty sairaus ja 95 %:lla oli IHC 3+ ja/tai positiivinen FISH-tulos. Tutkimuksesta saadut, tehoa koskevat tulokset on esitetty alla:

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

TTP=Aika taudin etenemiseen; "ne" tarkoittaa, että sitä ei voitu määrittää tai sitä ei oltu vielä saavutettu.

¹Kokonaisanalyysi (Intent-to-Treat-populaatio)

² Arvioitu mediaani elossaoloaika

Dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä, satunnaistetusta ja aktiivikontrolloidusta faasin III - monikeskustutkimuksesta tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoineut rintasyöpä ja joiden hoidossa antrasykliiniä sisältävä solunsalpaajahoito ei ole tuottanut toivottua tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoa. 256 potilasta puolestaan satunnaistettiin saamaan dosetakselia yksinään (100 mg/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko). Elosaolutulokset olivat selvästi paremmat dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilailla (p = 0,0126). Elosaoloajan mediaani oli 442 päivää dosetakseli + kapesitabiini-ryhmässä ja 352 päivää dosetakselia yksinään saaneiden ryhmässä. Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen

hoitovasteen saavuttivat (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % dosetakselia + kapesitabiinia saaneista potilaista ja 29,7 % dosetakselia yksinään saaneista potilaista ($p = 0,0058$). Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ($p < 0,0001$). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 128 päivää dosetakselia yksinään saaneiden ryhmässä.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

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

Aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla suoritettussa faasin III tutkimuksessa aika taudin etenemiseen (12,3 viikkoa vs 7 viikkoa) ja kokonaiselossaoloaika olivat merkitsevästi pidemmät 75 mg/m² dosetakselia saaneiden ryhmässä verrattuna parhaimmalla tukihoidolla aikaansaatuihin tuloksiin. Yhden vuoden elossaolotulokset olivat myös merkitsevästi paremmat dosetakselilla (40 %) kuin parhaimmalla mahdollisella tukihoidolla (16 %).

Morfiinialgeettien ($p < 0,01$), ei-morfiinikipulääkkeiden ($p < 0,01$), muiden sairauteen liittyvien lääkevalmisteiden ($p = 0,06$) ja sädehoidon ($p < 0,01$) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m² dosetakselia saaneiden ryhmässä verrattuna parhainta mahdollista tukihoidoa saaneiden ryhmässä.

Kokonaisvaste oli 6,8 % arviointiin kelpuutetuilla potilailla ja vasteen mediaanikesto oli 26,1 viikkoa.

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

Faasin III tutkimuksessa 1 218 potilasta, joilla oli levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, jota ei voitu leikata, joiden KPS oli ≥ 70 % ja jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet kemoterapiaa tähän tilaansa, satunnaistettiin saamaan joko 75 mg/m² dosetakselia (T) tunnin infuusiona yhdistettynä heti perään annettavaan, 30 - 60 minuuttia kestävään sisplatiini-infuusion (Cis) kolmen viikon välein (TCis); tai 75 mg/m² dosetakselia tunnin infuusiona yhdistettynä 30 - 60 minuuttia kestävään karboplatiini-infuusion (AUC 6 mg/ml*min) kolmen viikon välein; tai 25 mg/m² vinorelbiiniä (V) 6 - 10 minuutin kuluessa päivinä 1, 8, 15 ja 22 sekä sen jälkeen 100 mg/m² sisplatiinia päivänä 1 aina neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

Ellosaolotulokset, mediaani-aika taudin etenemiseen ja vasteluvut kahden eri hoitoryhmän osalta 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]*
Yhden vuoden elossaolo (%)	46	41	Hoitojen välinen ero: 5,4% [95% CI: -1,1 - 12,0]
Kahden vuoden elossaolo (%)	21	14	Hoitojen välinen ero: 6,2% [95 % CI: 0,2 - 12,3]
Mediaaniaika taudin etenemiseen (viikkoina)	22,0	23,0	Riskisuhde: 1,032 [95 % CI: 0,876 - 1,216]
Kokonaisvasteluku (%):	31,6	24,5	Hoitojen välinen ero: 7,1% [95 % CI: 0,7 - 13,5]

*: tulosta korjattu monimuuttujien osalta ja mukautettu korjauskertoimilla (taudin aste ja hoidettava alue), jotka perustuivat arvioituun potilasjoukkoon.

Tutkimuksen toissijaisia päätetapahtumia olivat kipukokemusten muutokset, kokonaisvaltaisen elämänlaadun arvioinnin (ns. EuroQoL-5D) muutokset, muutokset keuhkosityöpiöiden mitta-asteikossa ja muutokset toimintakyvyssä Karnofskyn indeksin mukaan. Näiden päätetapahtumien osalta saadut tulokset tukivat ensisijaisen päätetapahtuman perusteella saatuja tuloksia.

Dosetakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidolle ei voitu osoittaa samanarvoista eikä noninferiorista tehokkuutta verrattuna VCis-yhdistelmähoitoon.

Eturauhassyöpä

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli hormoneille resistentti metastasoinut eturauhassyöpä selvitettiin satunnaistetussa faasi III monikeskustutkimuksessa, jonka yhteydessä 1 006 potilasta, joiden KPS oli ≥ 60 , satunnaistettiin seuraaviin hoitoryhmiin:

- Dosetakselia 75 mg/m^2 joka 3. viikko ja 10 sykliä.
- Dosetakselia 30 mg/m^2 kerran viikossa ensimmäisten viiden viikon ajan kuusi viikkoa kestävästä syklistä ja yhteensä 5 sykliä.
- Mitoksantronia 12 mg/m^2 joka 3. viikko ja 10 sykliä.

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

Potilailla, jotka saivat dosetakselia joka 3. viikko, oli merkittävästi pidempi kokonaiselossaoloaika verrattuna mitoksantroniryhmän potilaisiin. Viikottain dosetakselia saaneen hoitoryhmän elossaolon piteneminen ei poikennut tilastollisesti merkittävästi mitoksantroniryhmästä. Tehoa koskevat 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
Tuumorivaste (%)	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 logrank-testi

* Kynnysarvo tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

Koska viikoittaisen dosetakselihoidon turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin kolmen viikon välein annetun dosetakselin vastaava profiili, on mahdollista, että tietyt potilaat voivat hyötyä viikoittaisesta dosetakselihoidosta.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetakselin turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli mahalaukun metastasoiva adenokarsinooma, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiinsa. 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 (1 000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmän hoitajakso oli 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmän 4 viikkoa. Annettujen hoitosyklien mediaanilukumäärä potilasta kohden oli TCF-hoitoryhmässä 6 (vaihteluväli 1 - 16) ja CF-hoitoryhmässä 4 (vaihteluväli 1 - 12). Aika taudin etenemiseen (TTP) oli ensisijainen päätetapahtuma. Etenemiskahva väheni 32,1 % ja riskin vähenemiseen liittyi merkittävästi pidempi TTP (p = 0,0004) TCF-hoitoryhmän eduksi. Myös kokonaiselossaoloaika, johon liittyi kuolleisuusriskin väheneminen 22,7 % :lla, oli merkittävästi pidempi (p = 0,0201) TCF-hoitoryhmän eduksi. Hoidon tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Pääte tapahtuma	TCF n = 221	CF n = 224
Mediaani-TTP (kuukausia) (95 % CI)	5,6 (4,86 - 5,91)	3,7 (3,45 - 4,47)
Riskisuhde (95 % CI) *p-arvo	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)
Kahden vuoden arvio (%)	18,4	8,8
Riskisuhde (95 % CI) *p-arvo	1,293 (1,041 - 1,606) 0,0201	
Kokonaisvasteluku (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.

Elosaoloaikaa koskeva, päivitetty analyysi, joka suoritettiin 41,6 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen, ei enää osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoaarojen välillä, vaikka se olikin edullisempi TCF-hoitoryhmälle ja osoitti, että TCF:n etu verrattuna CF:ään on selvästi havaittavissa 18–30 kuukauden 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 Karnofsky:n suorituskyvyn lopulliseen huononemiseen ($p = 0,0088$).

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin faasin III avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voitu leikata ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia 75 mg/m^2 , jonka jälkeen heille annettiin sisplatiinia (P) annoksella 75 mg/m^2 , ja tämän jälkeen vielä 5-fluorourasiiliä (F) annostelunopeudella $750 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25\%$ tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. Vähintään neljän ja enintään seitsemän viikon kuluttua kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa (RT) 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (TPF/RT). Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m^2 yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (F) 1000 mg/m^2 päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25\%$ tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. Vähintään neljä ja enintään seitsemän viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa (RT) 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (PF/RT). 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 suositeltiin 70 Gy kiihdytetyssä ja 74 Gy hyperfraktioidussa hoidossa. Kirurginen resektio oli sallittu kemoterapian jälkeen, joko ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. TPF-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia tai vastaavaa 500 mg suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan ja alkaen jokaisen syklin 5. päivästä. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, eli taudin etenemisestä vapaa aika (PFS), oli merkittävästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään, $p = 0,0042$ (mediaani-PFS: 11,4 vs. 8,3 kuukautta), keskimääräisen kokonaisseuranta-ajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika oli myös merkittävästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani-OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) ja kuolleisuusriski väheni 28 %, $p = 0,0128$. Hoidon tehoa koskevat tulokset 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
Taudin etenemisestä vapaan ajan mediaani (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 (kk) (95 % CI)	18,6 (15,7 - 24,0)	14,5 (11,6 - 18,7)
Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,56 - 0,93) 0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%)	67,8	53,6

(95 % CI)	(60,4 - 74,6)	(46,0 - 61,0)
***p-arvo	0,006	
Paras kokonaisvaste tutkimushoittoon [kemoterapia +/- sädehoito] (%)	72,3 (65,1 - 78,8)	58,6 (51,0 - 65,8)
(95 % CI)		
***p-arvo	0,006	
Saavutetun vasteen mediaanikesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia)	n = 128 15,7 (13,4 - 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 - 17,4)
(95 % CI)		
Riskisuhde	0,72	
(95 % CI)	(0,52 - 0,99)	
**p-arvo	0,0457	

Riskisuhde alle 1 osoittaa dosetakseli + sisplatiini + 5 FU:n kombinaation olevan toista vaihtoehtoa hyödyllisempi

*Cox-malli (vakiointi primäärikasvaimen paikan, T- ja N-luokkien sekä WHO-suorituskyvyn mukaan)

**Logrank -testi

*** Chin neliötesti

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

Toimintakykyä mittaavan pään- ja kaulan alueen (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 turvallisuus ja tehokkuus induktiokemoterapiassa potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä (SCCHN) arvioitiin satunnaistetussa ja avoimessa faasin III monikeskustutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN ja joiden WHO:n mukainen suorituskyky oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaatiossa oli potilaita, joiden kasvainta ei voinut teknisistä syistä leikata; potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot; ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli ko. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarvioinnissa keskityttiin ainostaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu.

Dosetakseli-ryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin–3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, ja tämän jälkeen 5-fluorourasiilia (F) 1 000 mg/m²/vrk jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki ne potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista (TPF/CRT) kemosädehoitoa (CRT). Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin–3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, ja tämän jälkeen 5-fluorourasiilia (F) 1 000 mg/m²/vrk jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona päivien 1–5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa (PF/CRT).

Molempiin hoitoryhmiin kuuluneet potilaat saivat kemosädehoitoa 7 viikon ajan. Kemosädehoito aloitettiin vähintään kolmen, mutta enintään 8 viikon kuluttua viimeisimmän aloitushoitona annetun

kemoterapiasyklin aloituksesta (eli aloitus viimeisen syklin päivinä 22 - 56). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikottain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona ja enintään 7 annoksen verran. Sädetyt annettiin megavolttilaitteella kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy /vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy). Primaarikasvaimen ja/tai kaulan alueen leikkausta voitiin harkita suoritettavaksi milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakseliryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (logrank-testi, $p = 0,0058$) dosetakselia sisältävässä hoidossa verattuna PF:ään (mediaani-OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuusriski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaaniseuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma, PFS, osoitti, että riski taudin etenemiseen tai potilaan kuolemaan väheni 29 %:lla ja PFS:n mediaani parani 22 kuukaudella (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä tulos oli myös tilastollisesti merkitsevä (HR = 0,71; 95 % CI 0,56–0,90; logrank-testi $p = 0,004$). Tämän tutkimuksen 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)	70,6 (49,0 - NA)	30,1 (20,9 - 51,5)
Riskisuhde (95 % CI)	0,70 (0,54 - 0,90)	
*p-arvo	0,0058	
Taudin etenemisestä vapaan ajan mediaani (kk) (95 % CI)	35,5 (19,3 - NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Riskisuhde (95 % CI)	0,71 (0,56 - 0,90)	
**p-arvo	0,004	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) kemoterapiaan (%) (95 % CI)	71,8 (65,8 - 77,2)	64,2 (57,9 - 70,2)
***p-arvo	0,070	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) tutkimushoidolle [kemoterapia +/- kemosädehoito] (%) (95 % CI)	76,5 (70,8 - 81,5)	71,5 (65,5 - 77,1)
***p-arvo	0,209	

Riskisuhde pienempi kuin 1 osoittaa dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoidon olevan toista vaihtoehtoa hyödyllisempi

* Ei-korjattu logrank-testi

** Ei-korjattu logrank-testi, ei korjattu monimuuttujille

*** Chi-neliötesti, ei korjattu monimuuttujille

NA-ei sovellettavissa ("not applicable").

Pediatriiset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Yhden tunnin infuusiona annetun, 100 mg/m² suuruisen dosetakseliannoksen jälkeen saavutettiin keskimäärin 3,7 mikrog/ml huippupitoisuus plasmassa. Tällöin AUC-arvo oli 4,6 h*mikrog/ml, kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 21 l/h/m², ja vakaan tilan jakaantumistilavuus keskimäärin 113,1 l. Yksilöiden välinen vaihtelu kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetakseli sitoutuu yli 95 %:sti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli

Dosetakselia koskeva väestöfarmakokineettinen 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 muuttaneet dosetakselin farmakokineetiikkaa.

Maksan vajaatoiminta

Pienestä potilasmäärästä (n = 23) saadut kliinisen kemian tiedot viittasivat lievään tai kohtalaiseen maksan toiminnan heikentymiseen (ALAT, ASAT vähintään 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajan ja alkalinen fosfataasi vähintään 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistuman alenemiseen keskimäärin 27 %:lla (ks. kohta 4.2).

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievää tai kohtalaista nesteretenttiota. Tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa, ei ole saatavilla.

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

Yhdistelmänä käytettäessä dosetakseli ei vaikuta doksorubisiinin puhdistumaan eikä doksorubisiinolin (doksorubisiinin metaboliitti) pitoisuuksiin plasmassa. Dosetakselin, doksorubisiinin ja sysklofosamidin samanaikainen anto ei vaikuttanut näiden (yksittäisten) lääkkeiden farmakokineetiikkaan.

Kapesitabiini

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

Sisplatiini

Dosetakselin puhdistuma sisplatiiniyhdistelmähoidon yhteydessä oli samanlainen kuin monoterapiassakin. Kun sisplatiinia annettiin pian dosetakselin jälkeen, oli sisplatiinin farmakokineettinen profiili samanlainen kuin sisplatiinimonoterapian yhteydessä.

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

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

Prednisoni ja deksametasoni

Prednisonin vaikutuksia tavanomaisen deksametasoniesilääkityksen kera annetun dosetakselin farmakokinetiikkaan tutkittiin 42 potilaalla.

Prednisoni

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetakselin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Dosetakselin on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* mikronukleus- ja kromosomiaberraatio-testeissä CHO-K1-soluissa sekä *in vivo* mikronukleustestissä hiirellä. Dosetakseli ei kuitenkaan indusoinut mutageenisuutta Amesin testissä tai CHO/HGPRT geenimutaatio-määrityksessä. Nämä tulokset vastaavat dosetakselin farmakologisia vaikutuksia.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo, vedetön;
povidoni,
polysorbaatti 80,
etanoli, vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Injektionpullot myyntipakkauksessaan:
2 vuotta.

Injektionpullon avaamisen jälkeen:

Jokainen injektio pullo on kertakäyttöinen ja on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jos injektio pulloa ei käytetä välittömästi, säilyvyysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen:

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, säilyvyysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilyvyys tällöin tavallisesti ole enempää kuin 24 tuntia 2-8 °C lämpötilassa, paitsi silloin kun laimennus on tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Valmiin laimennoksen (0,74 mg/ml), joka on valmistettu käyttäen suositeltuja infuusionesteitä [eli 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioneste], on kuitenkin osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 8 tunnin ajan, kun liuosta säilytetään 25 °C:ssa ja normaaleissa valaistusolosuhteissa PVC-vapaissa infuusiopusseissa [polypropeeni- (PP-) pussissa tai polyeteeni- (PE-) pullossa] sekä 3 päivää 2-8 °C lämpötilassa suojassa valolta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Väritön (tyypin I) lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylistä valmistettu (tyypin I) kumitulppa sekä alumiinista valmistettu sinettirengas ja propyleenilevy. Injektiopullot pakataan joko muovisen suojakelmun kera tai ilman sitä.

Pakkauskoot:

1 x 1 ml:n kerta-annosinjektiopullo

1 x 4 ml:n kerta-annosinjektiopullo

1 x 7 ml:n kerta-annosinjektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Docetaxel Stada on solunsalpaaja, ja kuten muidenkin potentiaalisesti toksisten yhdisteiden kanssa, varovaisuutta on noudatettava käsiteltäessä ja valmistettaessa Docetaxel Stada -liuoksia. Sytotoksisia lääkkeitä saa valmistaa käyttöön vain koulutuksen tällaisten valmisteiden turvallisesta käsittelystä saanut henkilö. Sytotoksisten aineiden käsittelyä koskevat ohjeet on tarkistettava paikallisista ohjeista ennen valmisteen käsittelyn aloittamista. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos Docetaxel Stada-infuusiokonsentraattia tai käyttövalmista infuusioliuosta joutuu iholle, kohta on välittömästi pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos Docetaxel Stada-infuusiokonsentraattia tai käyttövalmista infuusioliuosta joutuu limakalvoille, limakalvot on välittömästi ja huolellisesti huuhdeltava vedellä.

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ KÄYTÄ muita dosetakselivalmisteita, joissa on kaksi injektiopulloa (konsentraatti ja liuos), tämän valmisteen kanssa (Docetaxel Stada 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, jonka pakkauksessa on vain 1 injektiopullo).

Docetaxel Stada 20 mg/ml infuusiokonsentraattia EI tarvitse laimentaa liuottimella ja se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Yksi injektiopullo on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten ja se on käytettävä välittömästi.

Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän Docetaxel Stada -pakkauksia seistä huoneenlämmössä (alle 25 °C) 5 minuuttia.

Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia useamman kuin yhden Docetaxel STADA 20 mg/ml infuusiokonsentraattipullon sisällön. Vedä aseptisesti injektioneulan avulla tarvittava määrä dosetakselia 20 mg/ml sisältävää infuusiokonsentraattia riittävästä määrästä injektiopulloja suoraan mitta-asteikolla varustettuun injektioruiskuun.

Docetaxel Stada 20 mg/ml -valmisteessa dosetakselin pitoisuus on 20 mg/ml.

Jos tarvittava annos on esimerkiksi 140 mg dosetakselia, Docetaxel Stada 20 mg/ml infuusiokonsentraattia tarvitaan 7 ml.

Tarvittava määrä Docetaxel Stada 20 mg/ml -infuusiokonsentraattia on injisoitava yhtenä injektiona (kerralla) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on 5 % :stagluukoosiliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta.

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.

Laimennettu Docetaxel Stada -infuusioliuos on käytettävä 8 tunnin sisällä ja se on annettava aseptisesti 1 tunnin infuusiona huoneenlämmössä ja normaaleissa valaistusolosuhteissa.

Lääkkeen anto

Ohjeet lääkkeen antamiseksi potilaalle, ks. kohta 4.2.

Kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet myös Docetaxel Stada -valmiste on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Sakkaa sisältävät liuokset on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27721

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.1.2011/14.7.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2017