

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docefrez 20 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen infuusiokuiva-aineen kerta-annosinjektiopullo sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön).
Laimennettuna 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia.

Apuaineet: Liuotin sisältää 35,4 % (w/w) etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen kylmäkuivattu infuusiokuiva-aine.

Liuotin on viskoosi, kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

Liitännäishoito niiden leikattavissa olevien potilaiden kohdalla, joiden rintasyöpä ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, tulisi rajoittaa tapauksiin, joihin kemoterapia soveltuu kansainvälisten vakiintuneiden varhaisen vaiheen rintasyövän ensisijaisen hoidon kriteerien mukaan (ks. kohta 5.1). Dosetakseli yhdistelmänä doksorubisiin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastasoivaa rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät ole saaneet solunsalpaajahoidoa tähän sairauteen.

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Dosetakseli on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, kun aiempi syövän kemoterapia ei ole tehonnut.

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

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Suosittelut annos:

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

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

Dosetakselia annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin liitännäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m^2 ja syklofosamidin 500 mg/m^2 antamisesta joka 3. viikko kuuden syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös annoksen mukauttaminen hoidon aikana). Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa yksinään käytettynä suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m^2 . Ensi linjan hoidossa yhdistelmänä doksorubisiinin (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 trastutsumabin annostelun ollessa joka viikko. Rekisteröintitutkimuksessa dosetakselihoito aloitettiin vuorokausi ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeen. Seuraavat dosetakseliannokset annettiin välittömästi trastutsumabin infuusion päättymisen jälkeen, jos aiempi trastutsumabiannos oli hyvin siedetty. Trastutsumabin annos ja antotapa ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m^2 päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)
Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m^2 sisplatiinia 30 minuutin - 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 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. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen mukauttaminen hoidon aikana

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on $> 1500 \text{ solua/mm}^3$. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä $< 500 \text{ solua/mm}^3$ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoitoon aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m^2 75 mg:aan/m^2 ja/tai 75 mg:sta/m^2 60 mg:aan/m^2 . Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m^2 , hoito on

keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

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

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Potilaiden, joiden dosetakselin aloitusannos on ollut 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiinin kanssa ja joiden verihiutaleiden määrä alimmillaan on ollut edellisen hoitokuurin aikana < 25000 solua/mm³, tai potilaiden, joilla esiintyy kuumeista neutropeniaa, tai potilaiden, joilla esiintyy vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee pienentää 65 mg:aan/m² seuraavilla kerroilla. Sisplatiinin annoksen pienentämisen osalta ks. vastaava valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

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

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Mikäli G-CSF:n käytöstä huolimatta esiintyy kuumeista neutropeniaa, pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenista infektiota, dosetakseliannos tulee pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Mikäli myöhemmin esiintyy komplisoitunutta neutropeniaa, tulee dosetakseliannos pienentää 60:stä 45 mg:aan/m². Gradus 4 trombosytopeniassa tulee dosetakseliannos pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Potilaita ei pidä hoitaa uudelleen dosetakselilla seuraavilla hoitjaksoilla ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle > 1500 solua/mm³ ja verihiutaleet ovat korjaantuneet tasolle > 100 000 solua/mm³. Keskeytä hoito, jos näitä toksisuuksia esiintyy (ks. kohta 4.4.).

Suosittelut annosmuutokset toksisuudessa 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. vastaavat valmisteyhteenvedet

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

Erikoispotilasryhmät:

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Dosetakseli 100 mg/m²-monoterapiasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella potilailla, joilla sekä transaminaasiarvot (ALAT ja/tai ASAT) ovat yli 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa (ULN) korkeammalla että alkaalinen fosfataasi on yli 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilailla, joilla seerumin bilirubiini on normaaliarvojen ylärajaa suurempi ja/tai ALAT- ja ASAT-arvot yli 3,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla sekä alkaalinen fosfataasi on yli 6 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi, dosetakseliannoksen alentamista ei voida suositella eikä dosetakselia tule käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN sekä alkaalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x ULN; näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakselia pidä käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista.

Tietoja ei ole saatavilla niistä potilaista, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa ja jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoidoissa muissa käyttöaiheissa.

Pediatriset potilaat:

Docefren turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä osoitettu lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla. Docefrenä ei ole relevanttia käyttää lapsille rintasyöpään, ei-pienisoluiheen keuhkosityöpään, eturauhassyöpään, mahalaukun karsinoomaan tai pään ja kaulan alueen syöpään, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa.

Vanhukset

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Dosetakselia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilien perustaso on < 1500 solua/mm³.

Dosetakselia ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Hematologia

Neutropenia on yleisin dosetakseliin liittyvä haittavaikutus. Neutrofiilien pohjalukema on esiintynyt keskimäärin 7. hoitopäivän kohdalla, mutta aikaväli saattaa olla lyhyempi aiemmin runsaasti lääkityillä potilailla. Täydellistä verenkuvaa tulee seurata säännöllisesti kaikilla dosetakselihoitoa saavilla potilailla. Potilaita tulee hoitaa uudelleen dosetakselilla silloin, kun neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle ≥ 1500 solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

Vaikean neutropenian sattuessa (< 500 solua/mm³ seitsemän päivää tai kauemmin) dosetakselihoitoon aikana, suositellaan annoksen pienentämistä jäljellä olevien hoitoperiodien ajaksi tai asiaankuuluvien oireiden 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 liittämishoidona TAC-hoitoa rintasyöpään komplisoidun neutropenian riskin pienentämiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). TAC-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireiden havaitsemiseksi potilaita tulee tarkkailla tiiviisti, varsinkin ensimmäisen ja toisen dosetakseli-infuusion aikana. Yliherkkyysoireita saattaa esiintyä muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta, tämän vuoksi hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Mikäli yliherkkyysoireita esiintyy, lievät oireet kuten punoitus tai paikalliset ihoreaktiot eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Vaikeat reaktiot, kuten voimakas hypotensio, bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punoitus, vaativat kuitenkin välitöntä dosetakseli-infuusion keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Potilaita, joille on kehittynyt vaikeita yliherkkyysoireita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla.

Ihoreaktiot

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

Nesteretentio

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dosetakseli 100 mg/m² monoterapialla hoidettujen potilaiden vaara saada vaikeita haittavaikutuksia on kasvanut, jos heidän seerumin transaminaasiarvonsa (ALAT ja/tai ASAT) ovat 1,5 ja

samanaikaisesti alkaalinen fosfataasinsa (AFOS) 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempia. Näitä vaikeita haittavaikutuksia ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemat mukaan lukien sepsis, mahdolliset kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot sekä kuumeinen neutropenia, infektiot, trombosytopenia, stomatiitti ja astenia. Dosetakselin suositeltu annos on sen vuoksi 75 mg/m² potilailla, joiden maksan toimintakokeet (LFT) ovat kohonneet. Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja jokaisen hoitajakson edellä (ks. kohta 4.2).

Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertainen ja alkaalinen fosfataasi yli 6-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, pienennettyä annostusta ei voida suositella, eikä dosetakselia pidä käyttää näillä potilailla muutoin kuin ehdottoman pakottavissa indikaatioissa.

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

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

Sydäntoksisuus

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

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

Muut

Sekä miesten että naisten on käytettävä raskauden ehkäisyä hoidon aikana, ja miesten sitä seuraavien vähintään kuuden (6) kuukauden aikana (ks. Kohta 4.6).

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

Potilaita tulee tarkkailla sydämen vajaatoiminnan oireiden osalta hoidon aikana sekä seurantajakson ajan.

Leukemia

Dosetakseli-, doksorubisiini- ja syklofosfamidi-hoitoa (TAC) saaneilla potilailla myöhästyneen myelodysplasian tai myeloidisen leukemian riski vaatii hematologista seurantaa.

Potilaat, joilla on yli 4 positiivista imusolmuketta

TAC-hoidon hyöty/haitta-suhdetta ei voitu täysin määrittellä välianalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

Vanhukset

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-vuotiailla tai sitä vanhemmilla verrattuna alle 65-vuotiaisiin.

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilaan joukossa (221 potilasta tutkimuksen faasissa III ja 79 potilasta faasissa II), joita hoidettiin dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin, 74 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Vakavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli korkeampi vanhuksilla 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 vanhuksia tulee tarkkailla huolellisesti.

Etanoli

Tämä lääke sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholi), vähemmän kuin 100 mg/annos.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti. Rajoitettu aineisto yhdestä avoimesta tutkimuksesta viittaa dosetakselin ja karboplatiinin väliseen yhteisvaikutukseen. Dosetakseliin yhdistettynä karboplatiinin puhdistuma oli noin 50 %:a suurempi verrattuna karboplatiinille aiemmin raportoituihin arvoihin yksin käytettynä.

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.

Dosetakselia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4 -inhibiittoreita (esim. proteaasi-inhibiittoreita kuten ritonaviiria, atsolijohdosten ryhmään kuuluvia sienilääkkeitä kuten ketokonatsolia tai itrakonatsolia). Ketokonatsolia ja dosetakselia saaville

potilaille tehdyssä lääkeinteraktiotutkimuksessa osoitettiin, että dosetakselin poistuminen elimistöstä pieneni puoleen ketokonatsolin vaikutuksesta todennäköisesti, koska CYP3A4 on dosetakselin (ainoa) päämetaboliareitti. Dosetakselin siedettävyyttä voi laskea jopa pienillä annoksilla.

4.6 Raskaus ja imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy:

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

Tehokasta ehkäisymenetelmää on käytettävä hoidon aikana.

E-kliinisissä tutkimuksissa dosetakselilla on toksisia vaikutuksia ja saattaa muuttaa miesten hedelmällisyyttä (ks. Kohta 5.3).

Tämän takia dosetakselilla hoidettuja miehiä neuvotaan siittämästä lapsia hoitojakson aikana ja kuuden kuukauden ajan hoitojakson päättymisestä, ja hakemaan neuvota siemennesteen talteenotosta ennen hoitoa.

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti tai todennäköisesti dosetakselista on saatu:

- 1312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa) jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinomapotilaasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin 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. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

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, hengenahdistus ja kuume tai vilunväristykset. Vakaville reaktioille on ollut luonteenomaista hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt ihottuma/punoitus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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	Anorexia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Vernevuoto	
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 kudosis	Alopekia; Iho-oireet (G3/4: 5,9 %); Kynsimuutokset (vaikea: 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudosis	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 alkaalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %); G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 3 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 2 %)	

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto:

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Keskimääräinen kumulatiivinen annos hoidon keskeytymiseen oli yli 1000 mg/m² ja keskimääräinen aika nesteretention korjautumiseen oli 16,4 viikkoa (0-42 viikkoa). Kohtalaisen tai vaikean nesteretention puhkeaminen (keskimääräisellä kumulatiivisella annoksella 818,9 mg/m²) viivästyi esilääkityillä potilailla verrattuna potilaisiin ilman esilääkitystä (keskimääräinen kumulatiivinen annos 489,7 mg/m²). Kuitenkin sitä on raportoitu joillakin potilailla hoidon alkujaksojen aikana.

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

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä dokсорubisiinin 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-vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	Alopekia; Kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %); Iho-oireet (ei-vaikea)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 8,1 %); Nesteretentio (vaikea: 1,2 %); Kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2,5 %); G3/4 Veren alkaalisen fosfataasin kohoaminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 1 %)

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 kudos	Alopekia; Kynsimuutokset (vaikea 0,7 %); Iho-oireet (G3/4: 0,2 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea 0,5 %)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea 9,9 %); Nesteretentio (vaikea 0,7 %); Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot; Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkaalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

Dosetakseli 100 mg/m² yhdistelmänä trastutsumabin kanssa

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin liittyvät kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeninen sepsis;	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	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 kudos	Alopekia; 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	

Sydän

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

Veri ja imukudos

Erittäin yleinen: Hematologinen toksisuus kasvoi trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla, verrattuna pelkkään dosetakseliin (32 % G3/4 neutropenia vs. 22 % käyttäen NCI-CTC kriteerejä).

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

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä kapesitabiinin 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 (G3/4: 2 %);
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %)	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %) Alopekia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4:< 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %);
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4:1 %);	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 veren bilirubiinin kohoamin en (9 %)

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 ravitseminen	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	Alopekia; Kynsimuutokset (ei-vaikea)	Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,3 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky (G3/4: 0,3 %); Lihassärky (G3/4: 0,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus (G3/4: 3,9 %); Nesteretentio (vaikea 0,6 %)	

Docefrez 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) – yhdistetyt tiedot:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,7 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombositopenia (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: □□□)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %);	Pyörtyminen (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 %)	
Ruoansulatuselimestö	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 (G3/4: < 0,1%); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G 3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei		

haitat	sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %) Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Hermosto:

Niistä 83 potilaasta, joilla todettiin perifeeristä sensorista neuropatiaa kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 12 potilaalla seuranta-aikana.

Sydän:

Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu seuranta-aikana 18:lla potilaalla 1276:sta. Paikallisiin imusolmukkeisiin levinneessä rintasyöpätutkimuksessa (TAX 316) yksi potilas jokaisessa tutkimusryhmässä kuoli sydämen vajaatoimintaan.

Iho ja ihonalainen kudος:

Niistä 736 potilaasta, joilla todettiin alopesiaa kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 25 potilaalla seuranta-aikana.

Sukupuolielimet ja rinnat:

Niistä 251 potilaasta, joilla todettiin amenorreaa kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 140 potilaalla seuranta-aikana.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Niistä 112 potilaasta, joilla todettiin perifeeristä turvotusta kemoterapiahoidon lopussa TAX 316 tutkimuksessa, oireet jatkuivat edelleen 18 potilaalla seuranta-aikana. GEICAM 9805 –tutkimuksessa puolestaan niistä 5 potilaasta, joilla todettiin lymfedeema kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 4 potilaalla seuranta-aikana.

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

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

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

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

	Ilman 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)

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

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	Alopekia (G3/4: 4,0 %).	Ihottuma, kutina (G3/4: 0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä uhkaava: 1 %).	

Veri ja imukudos

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

MedDRA luokitus	Erittäin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 6,3 %) Neutropeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %); Anemia (G3/4: 9,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Heitehuimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto Konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihaskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimoiden häiriö (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %); Stomatiitti (G3/4: 4,0 %); Oksentelu (G3/4: 0,6 %); Ripuli (G3/4: 2,9 %);	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/ nielemiskipu (G3/4: 0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopekia (G3/4: 10,9 %);	Kutiava ihottuma Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4:0,6	

		%)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesteretentio Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

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

todettavat haitat	Nesteretentio (G3/4: 1,2 %); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)

Erittäin harvoja 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 häirtäviä vaikutuksia on raportoitu. Disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota (DIC) on raportoitu usein yhdessä sepsiksen tai monielinvaurion kanssa.

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

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

Sydän

Sydäninfarkteista on raportoitu harvoin.

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista pneumoniaa ja keuhkofibroosia on ilmoitettu harvoin. Harvoja tapauksia sädepneumoniitista on raportoitu samanaikaisesti sädehoitoa saaneilla potilailla.

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoja tapauksia iho-oireista lupus erythematosusta ja suurirakkulaista ihottumaa, kuten erythema multiformea, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Joissakin tapauksissa muut samanaikaiset tekijät ovat voineet vaikuttaa näiden oireiden kehittymiseen. Dosetakselin yhteydessä on raportoitu skleroderman kaltaisia muutoksia, joita usein edeltää perifeerinen lymfedeema.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Taksaanit, ATC-koodi: L01CD 02

Prekliiniset tiedot

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

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

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

Kliiniset tiedot

Rintasyöpä

Dosetakseli - doksorubisiini ja syklofosfamidi yhdistelmähoito: liitännäishoitona

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja KPS \geq 80 % ikäryhmässä 18-70-vuotiaat. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1-3, 4+) jälkeen 1491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m² tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (TAC ryhmä), tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ää annettiin sekundäärisenä profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa suun kautta 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sädehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Välianalyysi suoritettiin seurantajakson ollessa pituudeltaan keskimäärin 55 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoidetuilla potilailla 5 vuoden kohdalla uusiutuman ilmaantuvuus oli vähentynyt verrattuna FAC-ryhmään (25 % vs. 32 %) eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 7 % (p=0,001). Kokonaiselossaoloaika 5 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (87 % vs. 81 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 6 % (p=0,008). TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä	Tautivapaa elossaolo			Kokonaiselossaoloaika		
		Riskisuhde*	95 % CI	p=	Riskisuhde*	95 % CI	p=
Positiivisten imusolmukkeiden määrä							
yhteensä	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

Välianalyysivaiheessa TAC-hoidon suotuisaa tehoa ei voitu osoittaa potilailla, joiden imusolmukestatus oli 4 tai suurempi (37 % potilaista). Näyttö tehosta ei ole niin vahva kuin 1-3 positiivisen imusolmukkeen potilailla. Tässä analyysin vaiheessa ei riski/hyötysuhdetta ollut täysin määritelty potilaille, joilla oli 4 tai useampia positiivisia imusolmukkeita.

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselikäyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan. 1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liitännäishoitona joko dosetakseli 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (521 potilasta FAC ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin

imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumiskiriski vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (tuumorin koko > 2 cm ja/tai negatiivinen ER ja PR ja/tai korkea histologinen/nukleaarinen gradus (gradus 2-3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3 viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkkeet annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmissa hoitoharoissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuositusten mukaan ja annettiin 53,7 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

Keskimääräinen seuranta-aika oli 77 kuukautta. TAC-haarassa todettiin tilastollisesti merkitsevästi pitempi elossaoloaika verrattuna FAC-haaraan. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 %:n alenema uusiutumiskiriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin (riskisuhde = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Kokonaiselossaoloaika oli myös pidempi TAC-haarassa, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 24 %:n alentuma kuolleisuusriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (riskisuhde = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Kuitenkaan jakauma kokonaiskuolleisuuden suhteen ei ollut merkitsevästi erilainen näiden kahden ryhmän välillä.

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95% CI
Kaikki potilaat	539	0.68	0.49-0.93
Ikäkatteoria 2			
<50 vuotta	260	0.67	0.43-1.05
≥50 vuotta	279	0.67	0.43-1.05
Ikäkatteoria 2			
<35 vuotta	42	0.31	0.11-0.89
≥35 vuotta	497	0.73	0.52-1.01
Hormonalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0.7	0.45-1.1
Positiivinen	344	0.62	0.4-0.97
Tuumorin koko			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologinen gradus			
Gradus 1 (sisältää Luokittelemattoman graduksen)	64	0.79	0.24-2.6
Gradus 2	216	0.77	0.46-1.3
Gradus 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopausalinen status			
Premenopausalinen	285	0.64	0.40-1
Postmenopausalinen	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 olosuhteiden suhteen tehdyt eksploratiiviset alaryhmäanalyysit (Intent-to-treat -analyysi) on esitetty alla

	Riskisuhde			p-arvo
	TAC (n=539)	FAC (n=521)	(TAC/FAC) (95% CI)	
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, dokсорubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, dokсорubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Dosetakseli monoterapiana

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

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin dokсорubisiiniin (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. dokсорubisiini 14 kk, p=0,38) tai taudin etenemisvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 vk vs. dokсорubisiini 23 vk, p=0,54). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas dokсорubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m² kuuden viikon välein ja 6 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (33 % vs. 12 %, p < 0,0001), pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (19 vk vs. 11 vk, p=0,0004) ja pidensi kokonaiselossaoloaika (11 kk vs. 9 kk, p=0,01).

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

Avoimessa satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa verrattiin dosetakselia ja paklitakselia ainoana sytostaattina hoidettaessa levinnyttä rintasyöpää potilailla, joiden aiempaan syövän kemoterapiaan oli pitänyt kuulua antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkästään dosetakselia 100 mg/m² yhden tunnin infuusiona tai paklitakselia 175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin joka kolmas viikko.

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

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

Dosetakseli - doksorubisiini yhdistelmähoito

Laaja satunnaistettu faasin III tutkimus, johon osallistui 429 aikaisemmin hoitamaton, metastasoivaa tautia sairastavaa potilasta, on suoritettu käyttämällä seuraavia yhdistelmiä: doksorubisiini (50 mg/m²) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m²) (AT-ryhmä) vs. doksorubisiini (60 mg/m²) syklofosfamiiniin (600 mg/m²) liitettynä (AC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko, päivänä 1.

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

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

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

Dosetakseli - trastutsumabi yhdistelmähoito

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

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

² Arvioitu mediaani elossaoloaika

Dosetakseli- kapesitabiini yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoidon, antrasykliiniin mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko). Elossaoloaika oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p=0,0126). Elossaoloajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään); p=0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

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

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

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

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

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, joilla KPS oli \geq 70 %, ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin

infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30 - 60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml-min) 30-60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko, tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6-10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

Elossaoloajat, mediaani-aika taudin etenemiseen ja hoitovaste tutkimusryhmille on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

Eturauhassyöpä

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

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

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

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

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

†Stratifioitu log rank testi

*Kynnys tilastolliselle merkittävyydelle=0.0175

**PSA: prostataspesifinen antigeeni

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

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Päätetapahtuma	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)
2 vuoden arvio (%)	18,4	8,8
Riskisuhde (95 % CI) *p-arvo	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Kokonaisvaste (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-arvo	0,0106	
Etenevän taudin paras kokonaisvaste (%)	16,7	25,9

*Ei-stratifioitu log rank –testi

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

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

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa (SH) 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (PF/SH).

Paikallista sädehoitoa annettiin joko konventionaalisesti fraktioituna (1,8-2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa yhteensä kokonaisannokseen 66-70 Gy), tai kiihdytettynä/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, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Potilaat TPF-ryhmässä saivat antibioottiprofylaksiana 500 mg siprofloksasiinia tai vastaavaa suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, aika ilman taudin etenemistä (PFS), oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään, $p=0,0042$ (Mediaani PFS: 11,4 vs. 8,3 kuukautta, vastaavasti), keskimääräisen kokonaisseuranta-ajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p=0,0128$.

Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa (Intent-to-Treat -analyysi)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n=177	Cis + 5-FU n=181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Mukautettu riskisuhde (95 % CI) *p-arvo	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediaani elossaoloaika (kuukausia) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%) (95 % CI) ***p-arvo	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Paras kokonaisvaste tutkimushoittoon [kemoterapia+/- sädehoito] (%) (95 % CI) *** p-arvo	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

** Log-rank-testi

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

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3 - 8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22 - 56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1.5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy /vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70-72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank testi, p = 0.0058) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54-0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni 29 % ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56-0,90; log-rank testi p = 0,004).

Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

Dosetakselin tehokkuus induktiohoidossa potilailla,
joilla on paikallisesti levinnyt SCCHN (Intent-to-Treat Analyysi)

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

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log-rank testi

**Adjustoimaton log-rank testi, ei adjustoitu monimuuttujille

***Chi-neliötesti, ei adjustoitu monimuuttujille

NA-ei sovellettavissa (not applicable)

5.2 Farmakokinetiikka

Dosetakselin farmakokinetiikkaa on arvioitu syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet 20-115 mg/m²-annoksia faasin I tutkimuksissa. Dosetakselin kineettinen profiili on annoksesta riippumaton ja vastaa farmakokineettista kolmitilamallia, joissa α , β ja γ -vaiheen puoliintumisajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min ja 11,1 tuntia. Myöhäinen vaihe johtuu osaksi dosetakselin suhteellisen hitaasta poistumisesta perifeerisestä tilasta. Yhden tunnin infusiona annetun 100 mg/m² dosetakseliannoksen jälkeen saavutettiin keskimäärin 3,7 mikrog/ml huippupitoisuus plasmassa AUC-arvon ollessa vastaavasti 4,6 h.mikrog/ml. Kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 21 l/h/m² ja vakaan tilan jakaantumistilavuus keskimäärin 113,1 l. Yksilöiden välinen vaihtelu kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetakseli sitoutuu yli 95 %:sti plasman proteiineihin.

Tutkimus, jossa käytettiin ¹⁴C-merkittyä dosetakselia, suoritettiin kolmella syöpäpotilaalla. Dosetakseli eliminoitui sekä virtsaan että ulosteeseen sytokromi P450:n välityksellä tapahtuneen tertbutyyliesteriryhmän oksidatiivisen metabolian jälkeen. Annostellusta radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan noin 6 % ja ulosteeseen 75 % seitsemän päivän kuluessa. Ensimmäisten 48 tunnin aikana 20 % radioaktiivisuudesta oli todettavissa ulosteesta yhtenä pää- ja kolmena vähäisempänä inaktiivisena metaboliittina sekä hyvin pieninä määrinä muuttumatonta lääkevalmistetta.

Dosetakselin väestöfarmakokinetiikkaa käsittelevä analyysi on suoritettu 577 potilaalla. Farmakokineettisten muuttujien käsittelyssä käytetty malli oli hyvin lähellä sitä mallia, jota käytettiin faasin I tutkimuksissa. Potilaan ikä tai sukupuoli eivät muuta dosetakselin farmakokinetiikkaa. Pienessä potilasmäärässä (n=23) kliinisen kemian tiedot viittasivat lievästä kohtalaiseen maksan toiminnan heikentymiseen (ALAT, ASAT vähintään 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, mihin liittyi myös alkaalisen fosfaatin kohoaminen vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistumien alenemista keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2). Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievää kohtalaiseen asteista nesteretentiaa eikä tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa, ole saatavilla.

Yhdistelmänä käytettäessä dosetakseli ei vaikuta doksorubisiin puhdistumaan eikä doksorubisiinolin (doksorubisiinin metaboliitti) tasoihin plasmassa. Dosetakselin, doksorubisiinin ja sysklofosamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

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

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

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

Prednisonin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoni-esilääkitystä tutkittiin 42 potilaalla. 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 kromosomi aberratio-testissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* mikronukleus-testissä hiirellä. Kuitenkaan se ei indusoinut mutageenisuutta Ames-testissä tai CHO/HGPRT geenimutaatio-määrityksessä. Tulokset vastaavat dosetakselin farmakologista vaikutusta.

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liutin:

Etanoli, vedetön

Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka

mainitaan kohdassa 6.6.

Älä käytä PVC:tä sisältävää laitetta tai varustetta. Docefrez ei ole yhteensopiva PVC-laitteen tai -varusteen kanssa.

6.3 Kesto aika

Injektio pullo

24 kuukautta

Käyttövalmiiksi valmistettu liuos

Käyttövalmis konsentraattiliuos sisältää dosetakselia 24 mg/ml, ja se tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

Käyttövalmiin konsentraattiliuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 8 tunnin ajan, kun liuosta säilytetään 2 - 8 °C:ssa tai alle 25 °C:ssa ja valmis infuusioliuos 4 tuntia alle 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen käyttövalmiiksi valmistettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Jollei käyttövalmista konsentraattiliuosta käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä niiden normaalioloissa pitäisi ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, jollei käyttöön valmistusta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätää.

Säilytä pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Docefrez 20 mg Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuiva-aineinjektio pullo:

5 ml väritön tyyppi 1 lasinen injektio pullo, jossa on harmaa bromibutylikumitulppa ja tummanvihreä alumiininen repäisykansi.

Liuotininjektio pullo:

1 ml väritön tyyppi 1 lasinen injektio pullo, jossa on harmaa bromibutylikumitulppa , ja tummansininen alumiininen repäisykansi.

Kukin pakkaus sisältää:

- yhden kerta-annoskuiva-aineinjektio pullon, jossa 20 mg dosetakselia (sekä 22 % ylitäyttöä: 24,4 mg), ja

- yhden 1 ml Docefrez-liuottimen kerta-annosliuotinpullon

Ylitäytöt varmistavat sen, että kun laimennus on suoritettu mukana seuraavaan liuotinpullon koko tilavuutta käyttäen, pienin injektiopullosta saatava määrä käyttövalmista konsentraattia sisältää joko 20 mg tai 80mg dosetakselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dosetakseli on antineoplastinen aine ja kuten muutkin potentiaalisesti sytotoksiset yhdisteet, varovaisuutta on noudatettava dosetakseli-liuoksia valmistettaessa. Tarkoituksenmukaista aseptista tekniikkaa on käytettävä joka vaiheessa.

Pese välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä, jos dosetakseli-infuusiokuiva-ainetta, käyttövalmiiksi valmistettua konsentraattia tai infuusioliuosta joutuu kosketukseen ihon kanssa. Pese välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä, jos dosetakseli-infuusiokuiva-ainetta, käyttövalmiiksi valmistettua konsentraattia tai infuusioliuosta joutuu kosketukseen limakalvojen kanssa.

Ennen käyttöä, sekä käyttövalmiiksi valmistettu konsentraatti että infuusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti. Sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Älä käytä PVC:tä sisältävää laitetta tai varustetta. Docefrez ei ole yhteensopiva PVC-laitteen tai -varusteen kanssa.

Docefrez -Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on kertakäyttöinen

Käyttöohje käyttövalmiiksi valmistamiseen

Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia yhtä useampaa injektiopulloa. 140 mg dosetakseli-annos vaatii esimerkiksi yhtä 80 mg pakkausta ja kolmea 20 mg pakkausta. Tarvittavan määrän Docefrez kuiva-aineinjektiopulloa tulisi olla huoneenlämmössä (15 °C -25 °C) 5 minuuttia.

Vedä neulalla varustettuun ruiskuun oikeaa liuotinta sisältävän injektiopullon koko sisältö ja injisoi kuhunkin Docefrez kuiva-aineinjektiopulloon.

Sekoita hyvin, jotta infuusiokuiva-aine liukenisi (infuusiokuiva-aine liukenee alle 90 sekunnissa).

Käyttövalmis konsentraattiliuos sisältää noin 24 mg/ml dosetakselia, ja sitä tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

Infuusioliuoksen valmistaminen

Käyttövalmis injektiopullo sisältää noin 0,84 ml konsentraattia, joka vastaa noin 20 mg dosetakselia.

Konsentraatin määrä (24 mg/ml dosetakselia), joka vastaa potilaan tarvitsemaa annosta (mg), on vedettävä (sopivasta injektiopullojen määrästä) käyttäen asteikolla ja neulalla varustettuja ruiskuja.

Injisoi tämä konsentraattimäärä 250 ml infuusiopussiin tai –pulloon, jossa on joko 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos infuusiota varten.

Jos tarvitaan 200 mg suurempaa dosetakseli-annosta, on käytettävä suurempaa infuusionestemäärää, jottei valmiin infuusioliuoksen dosetakseli-pitoisuus ylittäisi 0,74 mg/ml.

Infuusiopussin tai -pullon liuos on sekoitettava käsin heiluttamalla sitä edestakaisin.

Antotapa

Dosetakseli-infuusioliuosta on käytettävä 4 tunnin sisällä ja annettava aseptisesti 1 tunnin infuusiona huoneenlämmössä ja normaaleissa valaistusolosuhteissa.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Alankomaat

puh: +31-23-5685501

faksi: +31-23-5685505

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/10/630/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivä: 10 toukokuu 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docefrez 80 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen infuusiokuiva-aineen kerta-annosinjektiopullo sisältää 80 mg dosetakselia (vedetön).
Laimennettuna 1ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia.

Apuaineet: Liuotin sisältää 35,4 % (w/w) etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen kylmäkuivattu infuusiokuiva-aine.

Liuotin on viskoosi, kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

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

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

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Dosetakseli on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastasoanut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, kun aiempi syövän kemoterapia ei ole tehonnut.

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

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Suosittelut annos

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

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

Dosetakselia annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin liitännäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m^2 ja syklofosfamidin 500 mg/m^2 antamisesta joka 3. viikko kuuden syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös annoksen mukauttaminen hoidon aikana). Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa yksinään käytettynä suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m^2 . Ensi linjan hoidossa yhdistelmänä doksorubisiinin (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 trastutsumabin annostelun ollessa joka viikko. Rekisteröintitutkimuksessa dosetakselihoito aloitettiin vuorokausi ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeen. Seuraavat dosetakseliannokset annettiin välittömästi trastutsumabin infuusion päättymisen jälkeen, jos aiempi trastutsumabiannos oli hyvin siedetty. Trastutsumabin annos ja antotapa ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m^2 päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)
Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m^2 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m^2 sisplatiinia 30 minuutin - 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 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. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen mukauttaminen hoidon aikana

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on $> 1500 \text{ solua/mm}^3$. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä $< 500 \text{ solua/mm}^3$ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoitoon aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m^2 75 mg:aan/m^2 ja/tai 75 mg:sta/m^2 60 mg:aan/m^2 . Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m^2 , hoito on

keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

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

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Potilaiden, joiden dosetakselin aloitusannos on ollut 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiinin kanssa ja joiden verihiutaleiden määrä alimmillaan on ollut edellisen hoitokuurin aikana < 25000 solua/mm³, tai potilaiden, joilla esiintyy kuumeista neutropeniaa, tai potilaiden, joilla esiintyy vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee pienentää 65 mg:aan/m² seuraavilla kerroilla. Sisplatiinin annoksen pienentämisen osalta ks. vastaava valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

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

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Mikäli G-CSF:n käytöstä huolimatta esiintyy kuumeista neutropeniaa, pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenista infektiota, dosetakseliannos tulee pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Mikäli myöhemmin esiintyy komplisoitunutta neutropeniaa, tulee dosetakseliannos pienentää 60:stä 45 mg:aan/m². Gradus 4 trombosytopeniassa tulee dosetakseliannos pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Potilaita ei pidä hoitaa uudelleen dosetakselilla seuraavilla hoitjaksoilla ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle > 1500 solua/mm³ ja verihiutaleet ovat korjaantuneet tasolle > 100 000 solua/mm³. Keskeytä hoito, jos näitä toksisuuksia esiintyy (ks. kohta 4.4.).

Suosittelut annosmuutokset toksisuudessa 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. vastaavat valmisteyhteenvedet

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

Erikoispotilasryhmät:

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Dosetakseli 100 mg/m²-monoterapiasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella potilailla, joilla sekä transaminaasiarvot (ALAT ja/tai ASAT) ovat yli 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa (ULN) korkeammalla että alkaalinen fosfataasi on yli 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilailla, joilla seerumin bilirubiini on normaaliarvojen ylärajaa suurempi ja/tai ALAT- ja ASAT-arvot yli 3,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla sekä alkaalinen fosfataasi on yli 6 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi, dosetakseliannoksen alentamista ei voida suositella eikä dosetakselia tule käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN sekä alkaalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x ULN; näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakselia pidä käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista.

Tietoja ei ole saatavilla niistä potilaista, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa ja jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoidoissa muissa käyttöaiheissa.

Pediatriset potilaat:

Docefren turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä osoitettu lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla. Docefrenä ei ole relevanttia käyttää lapsille rintasyöpään, ei-pienisoluiheen keuhkosityöpään, eturauhassyöpään, mahalaukun karsinoomaan tai pään ja kaulan alueen syöpään, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa.

Vanhukset

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Dosetakselia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilien perustaso on < 1500 solua/mm³.

Dosetakselia ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Hematologia

Neutropenia on yleisin dosetakseliin liittyvä haittavaikutus. Neutrofiilien pohjalukema on esiintynyt keskimäärin 7. hoitopäivän kohdalla, mutta aikaväli saattaa olla lyhyempi aiemmin runsaasti lääkityillä potilailla. Täydellistä verenkuvaa tulee seurata säännöllisesti kaikilla dosetakselihoitoa saavilla potilailla. Potilaita tulee hoitaa uudelleen dosetakselilla silloin, kun neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle ≥ 1500 solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

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

Potilailla, joita oli hoidettu dosetakselilla yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin (TCF) kanssa, kuumeista neutropeniaa ja 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 liitännäishoitoa TAC-hoitoa rintasyöpään komplisoidun neutropenian riskin pienentämiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). TAC-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireiden havaitsemiseksi potilaita tulee tarkkailla tiiviisti, varsinkin ensimmäisen ja toisen dosetakseli-infuusion aikana. Yliherkkyysoireita saattaa esiintyä muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta, tämän vuoksi hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Mikäli yliherkkyysoireita esiintyy, lievät oireet kuten punoitus tai paikalliset ihoreaktiot eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Vaikeat reaktiot, kuten voimakas hypotensio, bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punoitus, vaativat kuitenkin välitöntä dosetakseli-infuusion keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Potilaita, joille on kehittynyt vaikeita yliherkkyysoireita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla.

Ihoreaktiot

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

Nesteretentio

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dosetakseli 100 mg/m² monoterapialla hoidettujen potilaiden vaara saada vaikeita haittavaikutuksia on kasvanut, jos heidän seerumin transaminaasiarvonsa (ALAT ja/tai ASAT) ovat 1,5 ja

samanaikaisesti alkaalinen fosfataasinsa (AFOS) 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempia. Näitä vaikeita haittavaikutuksia ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemat mukaan lukien sepsis, mahdolliset kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot sekä kuumeinen neutropenia, infektiot, trombosytopenia, stomatiitti ja astenia. Dosetakselin suositeltu annos on sen vuoksi 75 mg/m² potilailla, joiden maksan toimintakokeet (LFT) ovat kohonneet. Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja jokaisen hoitojakson edellä (ks. kohta 4.2).

Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertainen ja alkaalinen fosfataasi yli 6-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, pienennettyä annostusta ei voida suositella, eikä dosetakselia pidä käyttää näillä potilailla muutoin kuin ehdottoman pakottavissa indikaatioissa.

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

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

Sydäntoksisuus

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

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

Muut

Sekä miesten että naisten on käytettävä raskauden ehkäisyä hoidon aikana, ja miesten sitä seuraavien vähintään kuuden (6) kuukauden aikana (ks. Kohta 4.6) .

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

Potilaita tulee tarkkailla sydämen vajaatoiminnan oireiden osalta hoidon aikana sekä seurantajakson ajan.

Leukemia

Dosetakseli-, doksorubisiini- ja syklofosfamidi-hoitoa (TAC) saaneilla potilailla myöhästyneen myelodysplasian tai myeloidisen leukemian riski vaatii hematologista seurantaa.

Potilaat, joilla on yli 4 positiivista imusolmuketta

TAC-hoidon hyöty/haitta-suhdetta ei voitu täysin määritellä välianalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

Vanhukset

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-vuotiailla tai sitä vanhemmilla verrattuna alle 65-vuotiaisiin.

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilaan joukossa (221 potilasta tutkimuksen faasissa III ja 79 potilasta faasissa II), joita hoidettiin dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin, 74 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Vakavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli korkeampi vanhuksilla 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 vanhuksia tulee tarkkailla huolellisesti.

Etanoli

Tämä lääke sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholi), vähemmän kuin 100 mg/annos.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti. Rajoitettu aineisto yhdestä avoimesta tutkimuksesta viittaa dosetakselin ja karboplatiinin väliseen yhteisvaikutukseen. Dosetakseliin yhdistettynä karboplatiinin puhdistuma oli noin 50 %:a suurempi verrattuna karboplatiinille aiemmin raportoituihin arvoihin yksin käytettynä.

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.

Dosetakselia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4 -inhibiittoreita (esim. proteaasi-inhibiittoreita kuten ritonaviiria, atsolijohdosten ryhmään kuuluvia sienilääkkeitä kuten ketokonatsolia tai itrakonatsolia). Ketokonatsolia ja dosetakselia saaville potilaille tehdyssä lääketerähtöselvityksessä osoitettiin, että dosetakselin poistuminen elimistöstä

pieneni puoleen ketokonatsolin vaikutuksesta todennäköisesti, koska CYP3A4 on dosetakselin (ainoa) päämetaboliareitti. Dosetakselin siedettävyyttä voi laskea jopa pienillä annoksilla.

4.6 Raskaus ja imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy:

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

Tehokasta ehkäisymenetelmää on käytettävä hoidon aikana.

E-kliinissä tutkimuksissa dosetakselilla on toksisia vaikutuksia ja saattaa muuttaa miesten hedelmällisyyttä (ks. Kohta 5.3).

Tämän takia dosetakselilla hoidettuja miehiä neuvotaan siittämästä lapsia hoitojakson aikana ja kuuden kuukauden ajan hoitojakson päättymisestä, ja hakemaan neuvota siemennesteen talteenotosta ennen hoitoa.

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti tai todennäköisesti dosetakselista on saatu:

- 1312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa. 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinomapotilaasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin 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. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Yhdistelmähoidosta trastutumabin kanssa ilmoitetaan haittavaikutukset (kaikki asteet), joita raportoitii ≥ 10 %. Vakavien haittatapahtumien (SAE) ilmaantuvuus lisääntyi trastutumabi-yhdistelmällä (40 % vs. 31 %) ja Gradus 4 ei-vakavien haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuus samoin (34 % vs. 23 %) verrattuna dosetakselin monoterapiaan.

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyyksireaktioita 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, hengenahdistus ja kuume tai vilunväristykset. Vakaville reaktioille on ollut luonteenomaista hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt ihottuma/punoitus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudus

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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

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	Anorexia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4:0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea: 2,7 %)		
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %); Ripuli (G3/4: 4 %); Pahoinvointi (G3/4: 4 %); Oksentelu (G3/4: 3 %);	Ummetus (vaikea: 0,2 %); Vatsakipu (vaikea: 1 %); Maha-suolikanavan verenvuoto (vaikea: 0,3 %)	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Alopekia; 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 %);	Infuusiopaikan reaktiot; Ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea: 0,4 %)	

	Kipu		
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 5 %); G3/4 Veren alkaalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %); G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 3 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 2 %)	

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombositopenia.

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Keskimääräinen kumulatiivinen annos hoidon keskeytymiseen oli yli 1000 mg/m² ja keskimääräinen aika nesteretention korjautumiseen oli 16,4 viikkoa (0-42 viikkoa). Kohtalaisen tai vaikean nesteretention puhkeaminen (keskimääräisellä kumulatiivisella annoksella 818,9 mg/m²) viivästyi esilääkityillä potilailla verrattuna potilaisiin ilman esilääkitystä (keskimääräinen kumulatiivinen annos 489,7 mg/m²). Kuitenkin sitä on raportoitu joillakin potilailla hoidon alkujaksojen aikana.

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

Dosetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä dokсорubisiinin 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 ravitseminen		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	Alopekia; Kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %); Iho-oireet (ei-vaikea)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 8,1 %); Nesteretentio (vaikea: 1,2 %); Kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2,5 %); G3/4 Veren alkaalisen fosfataasin kohoaminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 1 %)

Docetakseli 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 kudos	Alopekia; Kynsimuutokset (vaikea 0,7 %); Iho-oireet (G3/4: 0,2 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea 0,5 %)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea 9,9 %); Nesteretentio (vaikea 0,7 %); Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot; Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkaalisen fosfaatin kohoaminen (0,3 %)

Docetakseli 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 liittyvät kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeninen sepsis;	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psykkiset 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 kudos	Alopekia; 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 tyypiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

Sydän

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

Veri ja imukudos

Erittäin yleinen: Hematologinen toksisuus kasvoi trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla, verrattuna pelkkään dosetakseliin (32 % G3/4 neutropenia vs. 22 % käyttäen NCI-CTC kriteerejä).

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

Docetakseli 75 mg/m² yhdistelmänä kapesitabiinin 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 ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 1 %); Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %);
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %)	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %) Alopekia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4:< 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %);
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4:1 %);	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 veren bilirubiinin kohoamin en (9 %)

Docetakseli 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 ravitseminen	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 välirikarsina		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	Alopekia; Kynsimuutokset (ei-vaikea)	Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,3 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky (G3/4: 0,3 %); Lihassärky (G3/4: 0,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus (G3/4: 3,9 %); Nesterentio (vaikea 0,6 %)	

Docefrez 75 mg/m² yhdistelmänä dokсорubisiin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot:

MedDRA luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,7%).		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombositopenia (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: < 0,1%)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %);	Pyörtyminen (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: 0,5 %)	Koliitti/enteriitti/ paksusuolen perforaatio
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4:<0,1%); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		

Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0%) Painon lasku (G3/4: 0,2%)	

Hermosto:

Niistä 83 potilaasta, joilla todettiin perifeeristä sensorista neuropatiaa kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 12 potilaalla seuranta-aikana.

Sydän:

Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu seuranta-aikana 18:lla potilaalla 1276:sta. Paikallisiin imusolmukkeisiin levinneessä rintasyöpätutkimuksessa (TAX 316) yksi potilas jokaisessa tutkimusryhmässä kuoli sydämen vajaatoimintaan.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Niistä 736 potilaasta, joilla todettiin alopekiä kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 25 potilaalla seuranta-aikana.

Sukupuolielimet ja rinnat:

Niistä 251 potilaasta, joilla todettiin amenorreaa kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 140 potilaalla seuranta-aikana.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Niistä 112 potilaasta, joilla todettiin perifeeristä turvotusta kemoterapiahoidon lopussa TAX 316 tutkimuksessa, oireet jatkuivat edelleen 18 potilaalla seuranta-aikana. GEICAM 9805 –tutkimuksessa puolestaan niistä 5 potilaasta, joilla todettiin lymfedeema kemoterapiahoidon lopussa, oireet jatkuivat edelleen 4 potilaalla seuranta-aikana.

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

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

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

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

	Ilman 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)

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

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	Alopekia (G3/4: 4,0 %).	Ihottuma, kutina (G3/4:0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4:0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %).
Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä uhkaava: 1 %).	

Veri ja imukudos

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 17,2 %:lla ja neutropeenisiä infektioita 13,5 %:lla potilaista riippumatta G-CSF:n käytöstä. G-CSF:ää käytettiin sekundääri profylaksiassa 19,3 %:lla potilaista

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX323)

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

todettavat haitat	Nesteretentio Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

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

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

Hyvän- ja pahanlaatuiset (mukaan lukien kystat ja polyypit)

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

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

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

Sydän

Sydäninfarkteista on raportoitu harvoin.

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista pneumoniata ja keuhkofibroosia on ilmoitettu harvoin. Harvoja tapauksia sädepneumoniitista on raportoitu samanaikaisesti sädehoitoa saaneilla potilailla.

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudos

Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoja tapauksia 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.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on muutamia raporteja. Dosetakselin yliannostukseen ei ole tunnettua antidoottia. Yliannostuksen sattuessa potilaan elintoimintoja on valvottava tarkasti erikoisyksikössä. Haittavaikutusten paheneminen voi olla odotettavissa yliannostustapauksissa. Yliannostuksen primäärit odotettavissa olevat komplikaatiot saattavat olla luuydinlama, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilaan tulee saada 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: Taxaanit, ATC-koodi: L01CD 02

Prekliiniset tiedot

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

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

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

Kliiniset tiedot

Rintasyöpä

Dosetakseli - doksorubisiini ja syklofosfamidi yhdistelmähoito: liitännäishoitona

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja KPS \geq 80 % ikäryhmässä 18-70-vuotiaat. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1-3, 4+) jälkeen 1491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko

dosetakselia 75 mg/m² tunnin kuluttua doksorubisiin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (TAC ryhmä), tai doksorubisiin 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ää annettiin sekundaarisena profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa suun kautta 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sädehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Välianalyysi suoritettiin seurantajakson ollessa pituudeltaan keskimäärin 55 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoidetuilla potilailla 5 vuoden kohdalla uusiutuman ilmaantuvuus oli vähentynyt verrattuna FAC-ryhmään (25 % vs. 32 %) eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 7 % (p=0,001). Kokonaiselossaoloaika 5 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (87 % vs. 81 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 6 % (p=0,008). TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä	Tautivapaa elossaolo			Kokonaiselossaoloaika		
		Riskisuhde*	95 % CI	p=	Riskisuhde*	95 % CI	p=
Positiivisten imusolmukkeiden määrä							
yhhteensä	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

Välianalyysivaiheessa TAC-hoidon suotuisaa tehoa ei voitu osoittaa potilailla, joiden imusolmukestatus oli 4 tai suurempi (37 % potilaista). Näyttö tehosta ei ole niin vahva kuin 1-3 positiivisen imusolmukkeen potilailla. Tässä analyysin vaiheessa ei riski/hyötysuhdetta ollut täysin määritelty potilaille, joilla oli 4 tai useampia positiivisia imusolmukkeita.

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakseli 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 dosetakseli 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC ryhmässä) tai doksorubisiin 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (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 cm ja/tai negatiivinen ER ja PR ja/tai korkea histologinen/nukleaarinen gradus (gradus 2-3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3 viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkkeet annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC ryhmässä 230

potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primääriin 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.

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

Keskimääräinen seuranta-aika oli 77 kuukautta. TAC-haarassa todettiin tilastollisesti merkitsevästi pitempi elossaoloaika verrattuna FAC-haaraan. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 %:n alenema uusiutumiskäytössä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin (riskisuhde = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Kokonaiselossaoloaika oli myös pidempi TAC-haarassa, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 24 %:n alentuma kuolleisuusriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (riskisuhde = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Kuitenkaan jakauma kokonaiskuolleisuuden suhteen ei ollut merkitsevästi erilainen näiden kahden ryhmän välillä.

TAC-hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmät analysoitiin etukäteen määriteltyjen pääasiallisten ennustetekijöiden mukaan (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
Hormonalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0.7	0.45-1.1
Positiivinen	344	0.62	0.4-0.97
Tuumorin koko			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologinen gradus			
Gradus 1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0.79	0.24-2.6
Gradus 2	216	0.77	0.46-1.3
Gradus 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0.64	0.40-1
Postmenopausaalinen	254	0.72	0.47-1.12

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

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

	TAC	FAC	Riskisuhde (TAC/FAC)	
Alaryhmät	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-arvo
Relatiivinen indikaatio kemoterapialle on olemassa ^a				
Ei	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Kyllä	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

^a

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Dosetakseli monoterapiana

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

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin doksorubisiiniin (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 etenemismvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 vk vs. doksorubisiini 23 vk, p=0,54). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongesttiivista sydämen vajaatoimintaa).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m² kuuden viikon välein ja 6 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (33 % vs. 12 %, p < 0,0001), pidensi taudin etenemismvapaata aikaa (19 vk vs. 11 vk, p=0,0004) ja pidensi kokonaiselossaoloaika (11 kk vs. 9 kk, p=0,01).

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

Avoimessa satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa verrattiin dosetakselia ja paklitakselia ainoana sytostaattina hoidettaessa levinnyttä rintasyöpää potilailla, joiden aiempaan syövän kemoterapiaan oli pitänyt kuulua antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko

pelkästään dosetakselia 100 mg/m² yhden tunnin infuusiona tai paklitakselia 175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin joka kolmas viikko.

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

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

Dosetakseli - doksorubisiini yhdistelmähoito

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

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

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

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

Dosetakseli - trastutsumabi yhdistelmähoito

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

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

² Arvioitu mediaani elossaoloaika

Dosetakseli - kapesitabiini yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoido, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko). Elossaoloaika oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p=0,0126). Elossaoloajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään); p=0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs. 7 viikkoa) ja kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m² dosetakselilla parhaimpaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoito (16 %). Morfiinianalgeetin (p < 0,01), ei morfiinikipulääkkeiden (p < 0,01), muiden sairautteen liittyvien lääkkeiden (p=0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoitossa. Kokonaisvasteen määrä oli 6,8 % arviointiin kelpuutetuilla potilailla ja vasteen kesto (mediaani) 26,1 viikkoa.

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

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joilla KPS oli ≥ 70 %, ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet

tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30 - 60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml-min) 30-60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko, tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6-10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

Elossaoloajat, mediaani-aika taudin etenemiseen ja hoitovaste tutkimusryhmille on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

Eturauhassyöpä

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

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

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

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

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

†Stratifioitu log rank testi

*Kynnys tilastolliselle merkittävyydelle=0.0175

**PSA: prostataspesifinen antigeeni

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

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Tulokset hoidon tehosta on yhdistetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Päätetapahtuma	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)
2 vuoden arvio (%)	18,4	8,8
Riskisuhde (95 % CI) *p-arvo	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Kokonaisvaste (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-arvo	0,0106	
Etenevän taudin paras kokonaisvaste (%)	16,7	25,9

*Ei-stratifioitu log rank -testi

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

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

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa (SH) 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (PF/SH).

Paikallista sädehoitoa annettiin joko konventionaalisesti fraktioituna (1,8-2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa yhteensä kokonaisannokseen 66-70 Gy), tai kiihdytettynä/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, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Potilaat TPF-ryhmässä saivat antibioottiprofylaksiana 500 mg siprofloksasiinia tai vastaavaa suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, aika ilman taudin etenemistä (PFS), oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään, $p=0,0042$ (Mediaani PFS: 11,4 vs. 8,3 kuukautta, vastaavasti), keskimääräisen kokonaisseuranta-ajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p=0,0128$.

Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa (Intent-to-Treat -analyysi)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n=177	Cis + 5-FU n=181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Mukautettu riskisuhde (95 % CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-arvo	0,0042	
Mediaani elossaoloaika (kuukausia) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Riskisuhde (95 % CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-arvo	0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%) (95 % CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-arvo	0,006	
Paras kokonaisvaste tutkimushoitoon [kemoterapia+/- sädehoito] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** p-arvo	0,006	
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Riskisuhde (95 % CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-arvo	0,0457	

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

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

** Log-rank -testi

*** Chi:n 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 (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 suorituskyluokan ensimmäiseen huonontumiseen oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään. Kivun voimakkuuspisteet paraniivat 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 monikeskus avoimessa faasin III tutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN ja joiden WHO:n mukainen suorituskyyky oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaatioissa oli potilaita, joiden kasvainta ei voinut teknisistä syistä leikata, potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli ko. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainoastaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. Dosetakseliryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin - 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1 - 4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin - 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1 - 5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa.

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3 - 8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22 - 56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1.5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy /vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70-72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank testi, p = 0.0058) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54-0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni 29 % ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56-0,90; log-rank testi p = 0,004).

Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

Dosetakselin tehokkuus induktiohoidossa potilailla,
joilla on paikallisesti levinnyt SCCHN (Intent-to-Treat Analyysi)

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

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log-rank testi

**Adjustoimaton log-rank testi, ei adjustoitu monimuuttujille

***Chi-neliötesti, ei adjustoitu monimuuttujille

NA-ei sovellettavissa (not applicable)

5.2 Farmakokinetiikka

Dosetakselin farmakokinetiikkaa on arvioitu syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet 20-115 mg/m²-annoksia faasin I tutkimuksissa. Dosetakselin kineettinen profiili on annoksesta riippumaton ja vastaa farmakokineettista kolmitilamallia, joissa α , β ja γ -vaiheen puoliintumisajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min ja 11,1 tuntia. Myöhäinen vaihe johtuu osaksi dosetakselin suhteellisen hitaasta poistumisesta perifeerisestä tilasta. Yhden tunnin infusiona annetun 100 mg/m² dosetakseliannoksen jälkeen saavutettiin keskimäärin 3,7 mikrog/ml huippupitoisuus plasmassa AUC-arvon ollessa vastaavasti 4,6 h.mikrog/ml. Kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 21 l/h/m² ja vakaan tilan jakaantumistilavuus keskimäärin 113,1 l. Yksilöiden välinen vaihtelu kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetakseli sitoutuu yli 95 %:sti plasman proteiineihin.

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

Dosetakselin väestöfarmakokinetiikkaa käsittelevä analyysi on suoritettu 577 potilaalla. Farmakokineettisten muuttujien käsittelyssä käytetty malli oli hyvin lähellä sitä mallia, jota käytettiin faasin I tutkimuksissa. Potilaan ikä tai sukupuoli eivät muuta dosetakselin farmakokinetiikkaa. Pienessä potilasmäärässä (n=23) kliinisen kemian tiedot viittasivat lievästä kohtalaiseen maksan toiminnan heikentymiseen (ALAT, ASAT vähintään 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, mihin liittyi myös alkaalisen fosfaatin kohoaminen vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistumien alenemista keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2). Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievästä kohtalaiseen asteista nesteretentiaa eikä tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa, ole saatavilla.

Yhdistelmänä käytettäessä dosetakseli ei vaikuta doksorubisiin puhdistumaan eikä doksorubisiinolin (doksorubisiinin metaboliitti) tasoihin plasmassa. Dosetakselin, doksorubisiinin ja sysklofosamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

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

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

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

Prednisonin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoni-esilääkitystä tutkittiin 42 potilaalla. 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 kromosomi aberratio-testissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* mikronukleus-testissä hiirellä. Kuitenkaan se ei indusoinut mutageenisuutta Ames-testissä tai CHO/HGPRT geenimutaatio-määrityksessä. Tulokset vastaavat dosetakselin farmakologista vaikutusta.

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liutotin:

Etanoli, vedetön

Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka

mainitaan kohdassa 6.6.

Älä käytä PVC:tä sisältävää laitetta tai varustetta. Docefrez ei ole yhteensopiva PVC-laitteen tai -varusteen kanssa.

6.3 Kesto aika

Injektio pullo
24 kuukautta

Käyttövalmiiksi valmistettu liuos

Käyttövalmis konsentraattiliuos sisältää dosetakselia 24 mg/ml, ja se tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

Käyttövalmiin konsentraattiliuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 8 tunnin ajan, kun liuosta säilytetään 2 - 8 °C:ssa tai alle 25 °C:ssa ja valmis infuusioliuos 4 tuntia alle 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen käyttövalmiiksi valmistettua liuosta tulisi käyttää välittömästi. Jollei käyttövalmista konsentraattiliuosta käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä niiden normaalioloissa pitäisi ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, jollei käyttöön valmistusta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Docefrez 80 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuiva-aineinjektio pullo:

15 ml väritön tyyppi 1 lasinen injektio pullo, jossa on harmaa bromibutylikumitulppa ja verenpunainen alumiininen repäisykansi.

Liuotininjektio pullo:

5 ml väritön tyyppi 1 lasinen injektio pullo, jossa on harmaa bromibutylikumitulppa ja ruskea alumiininen repäisykansi.

Kukin pakkaus sisältää:

- yhden kerta-annoskuiva-aineinjektio pullon, jossa 80 mg dosetakselia (sekä 18 % ylitäyttöä: 94,4 mg), ja
- yhden 1 ml Docefrez-liuottimen (35,4 % (w/w) etanolia polysorbaatti 80:ssa) kerta-annosliuotin pullon

Ylitäytöt varmistavat sen, että kun laimennus on suoritettu mukana seuraavaan liuotinpullon koko tilavuutta käyttäen, pienin injektiopullosta saatava määrä käyttövalmista konsentraattia sisältää joko 20 mg tai 80mg dosetakselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dosetakseli on antineoplastinen aine ja kuten muutkin potentiaalisesti sytotoksiset yhdisteet, varovaisuutta on noudatettava dosetakseli-liuoksia valmistettaessa. Tarkoituksenmukaista aseptista tekniikkaa on käytettävä joka vaiheessa.

Pese välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä, jos dosetakseli-infuusiokuiva-ainetta, käyttövalmiiksi valmistettua konsentraattia tai infuusioliuosta joutuu kosketukseen ihon kanssa. Pese välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä, jos dosetakseli-infuusiokuiva-ainetta, käyttövalmiiksi valmistettua konsentraattia tai infuusioliuosta joutuu kosketukseen limakalvojen kanssa.

Ennen käyttöä, sekä käyttövalmiiksi valmistettu konsentraatti että infuusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti. Sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Älä käytä PVC:tä sisältävää laitetta tai varustetta. Docefrez ei ole yhteensopiva PVC-laitteen tai -varusteen kanssa.

Docefrez- Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on kertakäyttöinen, on kertakäyttöinen

Käyttöohje käyttövalmiiksi valmistamiseen

Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia yhtä useampaa injektiopulloa. 140 mg dosetakseli-annos vaatii esimerkiksi yhtä 80 mg pakkausta ja kolmea 20 mg pakkausta. Tarvittavan määrän Docefrez kuiva-aineinjektiopulloa tulisi olla huoneenlämmössä (15 °C -25 °C) 5 minuuttia.

Vedä neulalla varustettuun ruiskuun oikeaa liuotinta sisältävän injektiopullon koko sisältö ja injisoi kuhunkin Docefrez kuiva-aineinjektiopulloon.

Sekoita hyvin jotta infuusiokuiva-aine liukenisi (infuusiokuiva-aine liukenee alle 90 sekunnissa).

Käyttövalmis konsentraattiliuos sisältää noin 24 mg/ml dosetakselia, ja sitä tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

Infuusioliuoksen valmistaminen

Käyttövalmis injektiopullo sisältää noin 3,36 ml konsentraattia, joka vastaa noin 80 mg dosetakselia.

Konsentraatin määrä (24 mg/ml dosetakselia), joka vastaa potilaan tarvitsemaa annosta (mg), on vedettävä (sopivasta injektiopullojen määrästä) käyttäen asteikolla ja neulalla varustettuja ruiskuja.

Injisoi tämä konsentraattimäärä 250 ml infuusiopussiin tai-pulloon, jossa on joko 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos infuusiota varten.

Jos tarvitaan 200 mg suurempaa dosetakseli-annosta, on käytettävä suurempaa infuusionestemäärää, jottei valmiin infuusioliuoksen dosetakseli-pitoisuus ylittäisi 0,74 mg/ml.

Infuusiopussin tai -pullon liuos on sekoitettava käsin heiluttamalla sitä edestakaisin.

Antotapa

Dosetakseli-infuusioliuosta on käytettävä 4 tunnin sisällä ja annettava aseptisesti 1 tunnin infuusiona huoneenlämmössä ja normaaleissa valaistusolosuhteissa.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Alankomaat

puh: +31-23-5685501

faksi: +31-23-5685505

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/10/630/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivä: 10 toukokuu 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksessa Modulissa 1.8.1. esitetty, versiossa 6 (Tammikuu 2010) kuvattu lääketurvajärjestelmä on saatettu voimaan ja toiminnassa ennen kauppaantuontia ja kaupanpidon ajan.

Riskinhallintasuunnitelma

Ei sovelleta

Riskinhallintasuunnitelmaa sovelletaan viitelääkkeen mukaisesti, koska tämän lääkkeen osalta ei ole havaittu turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, jotka vaatisivat erityisiä riskin minimoinnin toimenpiteitä.

Turvallisuuskatsaukset (PSURs)

Turvallisuuskatsaukset toimitetaan viitelääkkeen turvallisuuskatsausten aikataulun mukaisesti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 20 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docefrez 20 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kerta-annosinjektiopullo kuiva-ainetta sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön).
Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Liuotin:
Polysorbaatti 80 ja etanoli, vedetön

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo infuusiokuiva-ainetta
1 injektiopullo liuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimenna ennen käyttöä. **Vain kertakäyttöön.**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suonensisäisesti, käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYSTOTOKSINEN

Erityiset käsittelyohjeet.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/10/630/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:**

Injektio-/infuusiokuiva-ainepullo etiketti 20 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docefrez 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten
Dosetakseli

Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laimenna ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg dosetakselia (vedetön)

Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia (vedetön).

6. MUUTA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

SYTOTOKSINEN
Erityiset käsittelyohjeet

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:**

Liutininjektionpullon etiketti 20 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docefrez 20 mg:n liuotin

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml (35,4 % w/w etanolia polysorbaatti 80:ssa)

6. MUUTA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 80 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docefrez 80 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kerta-annosinjektiopullo kuiva-ainetta sisältää 80 mg dosetakselia (vedetön).
Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Liuotin:
Polysorbaatti 80 ja etanoli, vedetön

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
1 injektiopullo infuusiokuiva-ainetta
1 injektiopullo liuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimenna ennen käyttöä. **Vain kertakäyttöön.**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suonensisäisesti, käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOTOKSINEN

Erityiset käsittelyohjeet.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/10/630/002

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

17. KÄYTTÖOHJEET

18. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:**

Injektio-/infuusiokuiva-ainepullo etiketti 80 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docefrez 80 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten
Dosetakseli

Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laimenna ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mg dosetakselia (vedetön)

Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia (vedetön).

6. MUUTA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

SYTOTOKSINEN

Erityiset käsittelyohjeet

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:**

Liutininjektionpullon etiketti 80 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docefrez 80 mg:n liuotin

4. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 ml (35,4 % w/w etanolia polysorbaatti 80:ssa)

6. MUUTA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE
Docefrez 20 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin liuosta varten
Dosetakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun,
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Docefrez on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Docefrezia
3. Miten Docefrezia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Docefrezin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ DOCEFREZ ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Docefrezin vaikuttava aine on dosetakseli, jota uutetaan marjakuusen neulasista. Dosetakseli kuuluu taksaanit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

Docefrezia käytetään joko yksin tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa seuraavien syöpämuotojen hoitoon:

- Edennyt rintasyöpä, Docefrez voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiinin, trastutsumabin tai kapetsitabiinin kanssa.
- Varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa Docefrez voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa.
- Ei pienisoluihin keuhkosityöpä, joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- Eturauhassyöpä, yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa.
- Etäpesäkkeinen mahasyöpä, yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.
- Pään ja kaulan alueen syöpä, yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT DOCEFREZIA

Älä käytä Docefrezia:

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai jollekin Docefrezin muulle aineelle.
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen.
- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Ole erityisen varovainen Docefrezin suhteen

Kerro lääkärillesi jos sinulla on:

- sydänongelmia
- maksaongelmia
- munuaisongelmia

Sinulta otetaan verinäyte tarkistamaan että verisolumääräsi ja maksatoimintasi on tyydyttävä ennen jokaista Docefrez-annosta.

Sinua pyydetään ottamaan esilääkityksenä kortikosteroideja suun kautta, kuten deksametasonia päivää ennen Docefrez-hoitoa, sekä jatkamaan tablettien käyttöä yhden tai kahden päivän ajan lääkkeen antamisen jälkeen tiettyjen Docefrez-infuusion jälkeen mahdollisesti esiintyvien haittavaikutusten minimoimiseksi. Erityisesti allergisia reaktioita ja nesteretentiota (käsien, jalkojen ja säärien turpoamista ja painon nousua) saattaa esiintyä Docefrez-infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa lääkitystä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärille varsinkin jos käytät lääkkeitä jotka sisältävät jokin seuraavista aktiivisista aineista:

- ritonaviiria ja muita proteaasi-inhibiittoreita, joita käytetään HIV/AIDS:in hoitoon
- ketokonatsolia ja itrakonatsolia, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- siklosporiini, jota käytetään estämään immuunijärjestelmäsi (esim. elinsiirron jälkeen)
- erytromysiini, antibiootti, jota käytetään bakteeri-infektion hoitoon

Raskaus

Kysy hoitavalta lääkäriltäsi neuvoa ennen kuin otat mitään lääkettä.

Et saa tulla raskaaksi kun sinua hoidetaan tällä lääkkeellä. Sinun täytyy käyttää riittävää raskauden ehkäisyä Docefrez-hoidon aikana, koska Docefrez voi olla vahingollista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Jos olet mies, ja sinua hoidetaan Docefrez-lääkkeellä, sinun ei tulisi siittää lapsia hoidon aikana eikä kuuden kuukauden aikana hoitajakson päättymisestä. Sinun tulisi hakea neuvoa siemennesteen talteenotosta ennen hoitoa, koska dosetakseli saattaa muuttaa miehen hedelmällisyyttä.

Imetys

Sinä ET saa imettää Docefrez-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei ole yhtään tutkimusta Docefrezin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttöön. On kuitenkin osoitettu, että se voi aiheuttaa huimausta, väsymystä ja pyörtymistä. Sinun ei tulisi ajaa tai käyttää koneita jos koet jonkun näistä sivuvaikutuksista.

Tärkeää tietoa Docefrezin sisältämistä aineista

Liutin sisältää pienen määrän etanolia (alkoholia), vähemmän kuin 100 mg annosta kohti.

3. MITEN DOCEFREZIA KÄYTETÄÄN

Lääkäri laskee annoksesi suuruuden kehosi pinta-alan neliömetreinä (on riippuvainen painosta ja pituudesta) ja yleiskuntosi mukaan.

Terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle Docefrez-annoksen sairaalassa. Se annetaan sinulle tiputuksena suoneen (infuusio laskimoon) noin tunnin ajan. Tavallisesti Docefrez-infuusio annetaan sinulle kolmen viikon välein.

Lääkäri saattaa muuttaa annostusta tai annostiheyttä, johtuen verikokeiden tuloksista, yleiskunnostasi ja tiettyjen sivuvaikutusten esiintymisestä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on kuumetta, ripulia, suun haavaumia, puutumista tai kihelmöintiä.

Lääkäri voi myös määrätä sinulle muita lääkkeitä ennen Docefrez-hoitoa tai Docefrez-hoidon aikana:

- allergisten reaktioiden ja nesteretention vähentämiseksi (esilääkityksenä suun kautta kortikoidilla kuten deksametasonilla),
- luuytimesi stimuloimiseksi tuottamaan enemmän verisoluja (esim. filgrastiimi).

Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän tuotteen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Docefrez voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sivuvaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen: useampi kuin yksi potilas 10:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- yleinen: 1-10 potilasta 100:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- melko harvinainen: 1-10 potilasta 1 000:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- harvinainen: 1-10 potilasta 10 000:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- hyvin harvinainen: harvempi kuin yksi 10 000:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Docefrezin yleisimmät haittavaikutukset yksinään annettuna ovat veren punasolujen tai valkosolujen määrän väheneminen, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, suun haavaumat, ripuli ja väsymys (kaikki hyvin yleisiä).

Jos havaitset joitakin seuraavista vaikutuksista tai allergisia reaktioita (hyvin yleisiä) kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle heti infuusion aikana tai pian infuusion jälkeen:

- punoitus, ihonmuutokset, kutina
- painon tunnetta rinnassa, hengitysvaikeudet
- kuume tai vilunväristykset
- selkäkipu
- alhainen verenpaine.

Muita hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat:

- kuume *: kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti
- infektiot, mukaan lukien keuhkokuume ja verenmyrkytys
- veren punasolujen määrän väheneminen (anemia, oireina kalpeus, heikkous)
- veren valkosolujen määrän väheneminen (voi altistaa sinut infektioille)
- verihiutaleiden määrän alentuminen (odottamattoman verenvuodon lisääntynyt riski)
- allerginen reaktio (ks. yllä)
- päänsärky*, unettomuus*
- puutuminen tai kihelmöinti, makuaistin häiriö (johtuen hermostovaurioista)
- lihas- tai nivelkipu
- silmäinfektio tai lisääntynyt silmän kynelehtiminen
- turvotus johtuen imusolmukkeista tulevan nesteen leviämisestä epätavallisiin paikkoihin
- käsien, jalkojen ja säärien turvotus

- hengästyneisyys, yskä*
- tippuva tai juokseva nenä; kurkun tai nenän tulehdus*
- nenäverenvuoto
- suun haavaumat
- pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriö*, vatsakipu*
- ripuli, ummetus*
- hiustenlähtö
- kämmenien ja jalkapohjien punoitus ja turvotus, mikä voi johtaa ihon hilseilyyn (tämä voi myös esiintyä käsivarsilla, kasvoissa tai keholla)*
- värinmuutokset kynsissä*, jotka voivat irrota
- lihassärky ja -kiput, selkäkipu tai luukipu*
- kuukautisten muutokset tai puuttuminen*
- väsymys, kipu, flunssankaltaiset oireet*
- ruokahaluttomuus (anoreksia), painonnousu tai -lasku*

Yleiset häiritsevät vaikutukset:

- suun sieni-infektio (suun candida)
- kuivuminen
- huimaus, huonokuuloisuus
- verenpaineen aleneminen (hypotensio), sydänkohtaus; sydämen epätasainen syke (arytmia)
- kuiva suu, nielemisvaikeus tai -kipu, ruokatorvitulehdus (esofagiitti)
- verenvuoto
- kohonneet maksan entsyymit (verikokeissa)

Melko harvinaiset häiritsevät vaikutukset:

- pyörtyminen
- injektiokohdan ihoreaktiot, suonitulehdus tai turvotus
- paksusuolen ja ohutsuolen tulehdus; suolen puhkeaminen
- veritulppa

Kun Docefrezia annetaan yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, voivat joidenkin häiritsevätkä vaikutusten yleisyys tai vakavuus lisääntyä. Häiritsevät vaikutukset jotka on merkitty ”*” on havaittu kun Docefrezia on annettu yhdistelmänä.

Jos häiritsevä vaikutus on vakava tai havaitset sellaisia häiritseviä vaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle

5. DOCEFREZIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Docefrezia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttövalmis konsentraattiliuos tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

Käyttövalmiin konsentraattiliuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 8 tunnin ajan, kun liuosta säilytetään 2 – 8 °C:ssa tai alle 25 °C:ssa, ja valmis infuusioliuos 4 tuntia alle

25 °C:ssa.

Infuusioliuos on annettava 4 tunnin kuluessa alle 25 °C:ssa.

Lääkkeitä ei saa laskea viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Docefrez sisältää

- Vaikuttava aine on dosetakseli.
Docefrez 20 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos. Jokainen injektiopullo sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön). Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia.
Liuotin sisältää 35,4 % w/w etanolia ja polysorbaatti 80.

Docefrez-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Docefrez 20 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos:
Kuiva-aineen injektiopullo: Docefrez on valkoinen kylmäkuivattu infuusiokuiva-aine, värittömässä lasi-injektiopullossa, jossa on harmaa ei lateksia sisältävä kumitulppa ja vihreä alumiininen sinetti.
Liuotininjektiopullo: 1 ml kirkas, väritön liuos lasi-injektiopullossa, jossa on harmaa ei lateksia sisältävä kumitulppa ja sininen alumiininen sinetti.

Kukin pakkaus sisältää: 1 injektiopullo infuusiokuiva-ainetta ja 1 injektiopullo liuotinta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat
Puh, +31 (0)23 568 5501

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE DOCEFREZ 20 mg INFUUSIOKONSENTRAATIN, LIUOSTA VARTEN, KUIVA-AINEELLE JA LIUOTTIMELLE

On tärkeää, että luet koko tämän valmistusohjeen ennen Docefrez kantaliuoksen tai Docefrez-infuusionesteen valmistamista

1. AINEET

Docefrez 20 mg infuusiokuiva-aine on valkoinen kylmäkuivattu infuusiokuiva-aine, joka sisältää 20 mg (ja 22 % ylitäyttö: 24,4 mg) dosetakselia (vedetön). Docefrezin liuotin on liuos, joka sisältää 35,4 % w/w etanolia (vedetön) polysorbaatti 80:ssa. Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia.

2. VALMISTEEN KUVAUKSET

Docefrez toimitetaan kerta-annosinjektiopulloissa.

Jokainen Docefrez 20 mg pakkaus sisältää yhden kerta-annosinjektiopullon kylmäkuivattua dosetakselia (vedetön) (20 mg vastaava täyttö 24,4 mg) ja vastaavan kerta-annosinjektiopullon, jossa on 1 ml liuotinta, joka sisältää 35,4 % (w/w) etanolia (vedetön) polysorbaatti 80:ssa.

Ylitäyttö varmistaa sen, että kun laimennus on suoritettu mukana seuraavan liuotinpullon koko tilavuutta käyttäen injektiopullosta otettava määrä (0,84 ml) käyttövalmista konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia. (vedetön).

Docefrez-injektiopullot on säilytettävä jääkapissa. Ei saa jäätyä. Älä käytä Docefrezia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

2.1 Docefrez 20 mg injektiopullo infuusiokuiva-ainetta

Docefrez 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten,

- Docefrez 20 mg injektiopullo sisältää valkoisesta luunvalkoiseen kylmäkuivattua infuusiokuiva-ainetta 5 ml putkimaisessa värittömässä lasisessa injektiopullossa, jossa on 20 mm harmaa kumitulppa ja tummanvihreä alumiininen repäisykansi.
- Jokainen injektiopullo Docefrez 20 mg sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön) (sekä 22 % ylitäyttö: 24,4 mg dosetakselia).

2.2 Docefrez 20 mg liuotininjektiopullot

Docefrezin liuotin sisältää 35,4 % w/w etanolia polysorbaatti 80:ssa.

Docefrez 20 mg liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten

- Docefrez 20 mg liuotininjektiopullo on 1 ml väritön tyyppi 1 putkimainen lasinen injektiopullo, jossa on 20 mm harmaa bromibutyylä kumitulppa, ja joka on suljettu 20 mm tummansinisellä alumiinisella repäisykannella.

- Jokainen Docefrez 20 mg liuotininjektiopullo sisältää 1 ml 35,4 % w/w etanolia polysorbaatti 80:ssa

Ylitäytöt varmistavat sen, että kun laimennus on suoritettu mukana seuraavan liuotinpullon koko tilavuutta käyttäen, pienin injektiopullosta saatava määrä käyttövalmista konsentraattia sisältää joko 20 mg tai 80mg dosetakselia.

3. TURVALLISEN KÄSITTELYN OHJEET

Docefrez on antineoplastinen aine, ja kuten muidenkin mahdollisesti toksisten aineiden kohdalla, Docefrez-liuoksia käsiteltäessä ja valmistettaessa on noudatettava varovaisuutta. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos Docefrez-infuusiokuiva-ainetta, konsentraattia tai infuusionestettä joutuu iholle, pese se heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos Docefrez-infuusiokuiva-ainetta, konsentraattia tai infuusionestettä joutuu limakalvolle, pese heti perusteellisesti vedellä.

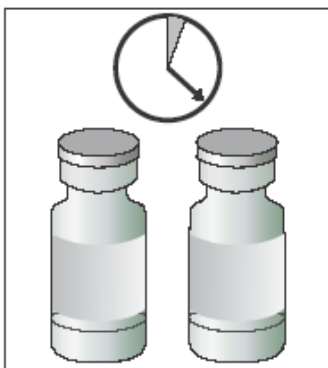
4. LASKIMOON ANNETTAVAN INFUUSION VALMISTAMINEN

Älä käytä PVC-laitetta tai -varustetta. Docefrez ei ole yhteensopiva PVC-laitteen tai -varusteen kanssa.

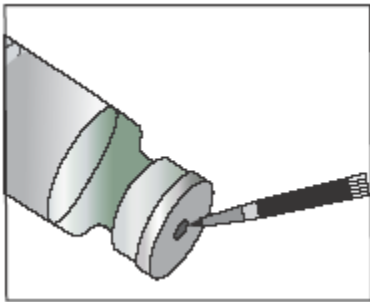
Docefrez Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, on kertakäyttöinen.

4.1 Docefrez-liuoksen (10 mg dosetakseli/ml) valmistaminen käyttövalmiiksi

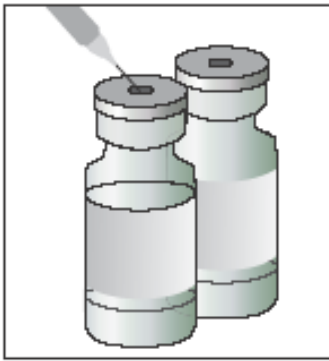
- 4.1.1 Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän Docefrez-laatikoita seistä huoneenlämmössä (alle 25 °C) 5 minuuttia.



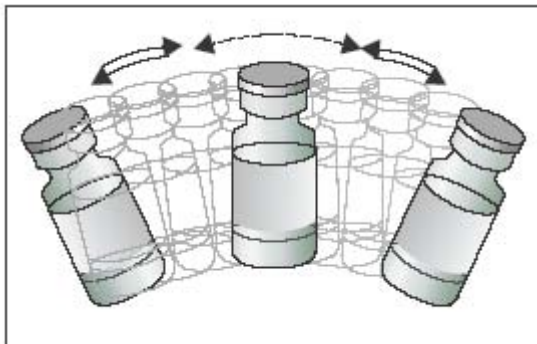
4.1.2 Vedä injektioruiskuun aseptisesti ruiskua ja neulaa käyttäen kuhunkin Docefrez-injektiopulloon tarkoitettu koko liuotainmäärä kallistamalla osittain injektiopulloa.



4.1.3 Injisoi koko injektioruiskun sisältö vastaavaan Docefrez- injektiopulloon.

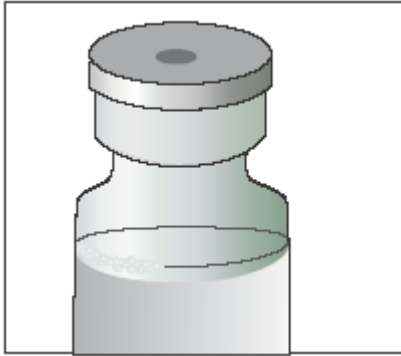


4.1.4 Poista ruisku ja neula ja ravista hyvin, jotta infuusiokuiva-aine liukenisi täydellisesti.



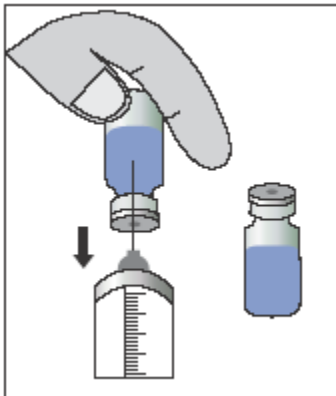
- 4.1.5** Anna käyttövalmiin injektiopullon seistä 5 minuuttia huoneenlämmössä (alle 25 °C) ja tarkista sen jälkeen liuoksen homogeenisuus ja kirkkaus.

Käyttövalmis konsentraattiliuos sisältää noin 24 mg/ml dosetakselia, ja se tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen. Käyttövalmiin konsentraattiliuoksen on kuitenkin osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 8 tunnin ajan, kun liuosta säilytetään 2 – 8 °C:ssa tai huoneenlämmössä (alle 25 °C:ssa).

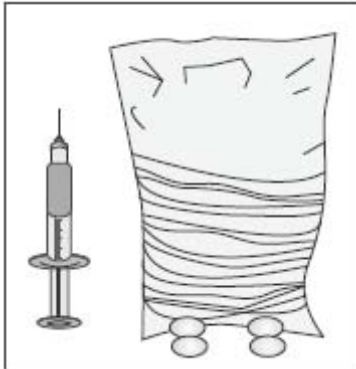


4.2 Infuusioliuoksen valmistaminen

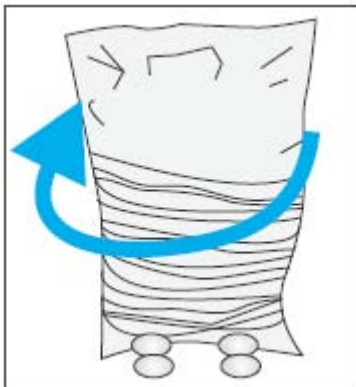
- 4.2.1** Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia yhtä useampaa injektiopulloa käyttövalmista konsentraattiliuosta. Perustuen potilaan tarvitsemaan annokseen ilmaistuna milligrammoina, vedä aseptisesti vastaava tilavuus sopivasta injektiopullojen määrästä käyttövalmista konsentraattiliuosta käyttäen asteikolla ja neulalla varustettuja ruiskuja. Esimerkiksi 140 mg dosetakseliannos vaatisi yhtä 80 mg ja kolmea 20 mg pakkausta. Käyttövalmis konsentraattiliuos sisältää ~ 24 mg/ml dosetakselia, vastaten noin 20 mg/0,84 ml ja 80 mg/3,36 ml ruiskuun otettavaa määrää.



4.2.2 Injisoi tarvittava käyttövalmiiksi valmistettu liuosmäärä 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on joko 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 0,9 % NaCl-infuusionestettä. Jos tarvittava dosetaksiannos on suurempi kuin 200 mg, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetaksin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.



4.2.3 Sekoita käsin infuusiopussia tai -pulloa keinuttavalla liikkeellä.



4.2.4 Docefrez-infuusioliuosta on käytettävä 4 tunnin sisällä. Liuos on annettava aseptisesti 1 tunnin infuusiona huoneenlämmössä (alle 25 °C) ja normaaleissa valaistusolosuhteissa

4.2.5 Kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet myös käyttövalmis Docefrez-konsentraattiliuos ja valmis infuusioliuos on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Sakkaa sisältävät liokset on hävitettävä.



5. HÄVITTÄMINEN

Kaikki laimentamiseen ja lääkkeen antamiseen liittyvät materiaalit tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti..

PAKKAUSSELOSTE
Docefrez 80 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin liuosta varten
Dosetakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Docefrez on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Docefrezia
3. Miten Docefrezia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Docefrezin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ DOCEFREZ ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Docefrezin vaikuttava aine on dosetakseli, jota uutetaan marjakuusen neulasista. Dosetakseli kuuluu taksaanit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään. Docefrezia käytetään joko yksin tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa seuraavien syöpämuotojen hoitoon:

- Edennyt rintasyöpä, joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiinin, trastutsumabin tai kapesitabiinin kanssa.
- Varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa Docefrez voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa.
- Ei-pienisoluihin keuhkasyöpä, joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- Eturauhassyöpä, yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa.
- Etäpesäkkeinen mahasyöpä, yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.
- Pään ja kaulan alueen syöpä, yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT DOCEFREZIA

Älä käytä Docefrezia:

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai jollekin Docefrezin muulle aineelle.
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen.
- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Ole erityisen varovainen Docefrezin suhteen

Kerro lääkärillesi jos sinulla on:

- sydänongelmia
- maksaongelmia
- munuaisongelmia

Sinulta otetaan verinäyte tarkistamaan että verisolumääräsi ja maksatoimintasi on tyydyttävä ennen

jokaista Docefrez-annosta.

Sinua pyydetään ottamaan esilääkityksenä kortikosteroideja suun kautta, kuten deksametasonia päivää ennen Docefrez-hoitoa, sekä jatkamaan tablettien käyttöä yhden tai kahden päivän ajan lääkkeen antamisen jälkeen tiettyjen Docefrez-infuusion jälkeen mahdollisesti esiintyvien haittavaikutusten minimoimiseksi. Erityisesti allergisia reaktioita ja nesteretentiota (käsien, jalkojen ja säärien turpoamista ja painon nousua) saattaa esiintyä Docefrez-infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa lääkitystä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärille varsinkin jos käytät lääkkeitä jotka sisältävät jokin seuraavista aktiivisista aineista:

- ritonaviiria ja muita proteaasi-inhibiittoreita, joita käytetään HIV/AIDS:in hoitoon
- ketokonatsolia ja itrakonatsolia, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- siklosporiini, jota käytetään estämään immuunijärjestelmääsi (esim. elinsiirron jälkeen)
- erytromysiini, antibiootti, jota käytetään bakteeri-infektion hoitoon

Raskaus

Kysy hoitavalta lääkäriltäsi neuvoa ennen kuin otat mitään lääkettä.

Et saa tulla raskaaksi kun sinua hoidetaan tällä lääkkeellä. Sinun täytyy käyttää riittävää raskauden ehkäisyä Docefrez-hoidon aikana, koska Docefrez voi olla vahingollista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Jos olet mies, ja sinua hoidetaan Docefrez-lääkkeellä, sinun ei tulisi siittää lapsia hoidon aikana eikä kuuden kuukauden aikana hoitojakson päättymisestä. Sinun tulisi, ja hakea neuvoa siemennesteen talteenotosta ennen hoitoa, koska dosetaksel saattaa muuttaa miehen hedelmällisyyttä.

Imetys

Sinä ET saa imettää Docefrez-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei ole yhtään tutkimusta Docefrezin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttöön. On kuitenkin osoitettu, että se voi aiheuttaa huimausta, väsymystä ja pyörtymistä. Sinun ei tulisi ajaa tai käyttää koneita jos koet jonkun näistä sivuvaikutuksista.

Tärkeää tietoa Docefrezin sisältämistä aineista

Liuotin sisältää pienen määrän etanolia (alkoholia), vähemmän kuin 100 mg annosta kohti.

3. MITEN DOCEFREZIA KÄYTETÄÄN

Lääkäri laskee annoksesi suuruuden kehosi pinta-alan neliömetreinä (on riippuvainen painosta ja pituudesta) ja yleiskuntosi mukaan.

Terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle Docefrez-annoksen sairaalassa. Se annetaan sinulle tiputuksena suoneen (infuusio laskimoon) noin tunnin ajan. Tavallisesti Docefrez-infuusio annetaan

sinulle kolmen viikon välein.

Lääkäri saattaa muuttaa annostusta tai annostiheyttä, johtuen verikokeiden tuloksista, yleiskunnostasi ja tiettyjen sivuvaikutusten esiintymisestä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on kuumetta, ripulia, suun haavaumia, puutumista tai kihelmöintiä.

Lääkäri voi myös määrätä sinulle muita lääkkeitä ennen Docefrez-hoitoa tai Docefrez-hoidon aikana:

- allergisten reaktioiden ja nesteretention vähentämiseksi (esilääkityksenä suun kautta kortikoidilla kuten deksametasonilla),
- luuytimesi stimuloimiseksi tuottamaan enemmän verisoluja (esim. filgrastiimi).

Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän tuotteen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Docefrez voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sivuvaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen: useampi kuin yksi potilas 10:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- yleinen: 1-10 potilasta 100:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- melko harvinainen: 1-10 potilasta 1 000:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- harvinainen: 1-10 potilasta 10 000:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- hyvin harvinainen: harvempi kuin yksi 10 000:sta hoitoa saaneesta potilaasta
- tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Docefrezin yleisimmät haittavaikutukset yksinään annettuna, ovat veren punasolujen tai valkosolujen määrän väheneminen, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, suun haavaumat, ripuli ja väsymys (kaikki hyvin yleisiä).

Jos havaitset joitakin seuraavista vaikutuksista tai allergisia reaktioita (hyvin yleisiä) kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle heti infuusion aikana tai pian infuusion jälkeen:

- punotus, ihonmuutokset, kutina
- painon tunnetta rinnassa, hengitysvaikeudet
- kuume tai vilunväristykset
- selkäkipu
- alhainen verenpaine.

Muita hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat:

- kuume *: kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti
- infektiot, mukaan lukien keuhkokuume ja verenmyrkytys
- veren punasolujen määrän väheneminen (anemia, oireina kalpeus, heikkous)
- veren valkosolujen määrän väheneminen (voi altistaa sinut infektioille)
- verihiutaleiden määrän alentuminen (odottamattoman verenvuodon lisääntynyt riski)
- allerginen reaktio (ks. yllä)
- päänsärky*, unettomuus*
- puutuminen tai kihelmöinti, makuaistin häiriö (johtuen hermostovaurioista)
- Lihas- tai nivelkipu
- silmäinfektio tai lisääntynyt silmän kyynelehtiminen
- turvotus johtuen imusolmukkeista tulevan nesteleviämisestä epätavallisiin paikkoihin
- käsien, jalkojen ja säärien turvotus
- hengästyneisyys, yskä*
- tippuva tai juokseva nenä; kurkun tai nenän tulehdus*
- nenä verenvuoto

- suun haavaumat
 - pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriö*, vatsakipu*
 - ripuli, ummetus*
 - hiustenlähtö
 - kämmenien ja jalkapohjien punotus ja turvotus, mikä voi johtaa ihon hilseilyyn (tämä voi myös esiintyä käsivarsilla, kasvoissa tai keholla)*
 - värinmuutokset kynsissä*, jotka voivat irrota
 - lihassärky ja -kivut, selkäkipu tai luukipu*
 - kuukautisten muutokset tai puuttuminen*
 - väsymys, kipu, flunssankaltaiset oireet*
 - ruokahaluttomuus (anoreksia), painonnousu tai -lasku*

Yleiset haittavaikutukset:

- suun sieni-infektio (suun candida)
- kuivuminen
- huimaus, huonokuuloisuus
- verenpaineen aleneminen (hypotensio), sydänkohtaus; sydämen epätasainen syke (arytmia)
- kuiva suu, nielemisvaikeus tai -kipu, ruokatorvitulehdus (esofagiitti)
- verenvuoto
- kohonneet maksan entsyymit (verikokeissa)

Melko harvinaiset haittavaikutukset:

- pyörtyminen
- injektiokohdan ihoreaktiot, suonitulehdus tai turvotus
- paksusuolen ja, ohutsuolen tulehdus; suolen puhkeaminen
- veritulppa

Kun Docefrezia annetaan yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, voivat joidenkin haittavaikutusten yleisyys tai vakavuus lisääntyä. Haittavaikutukset jotka on merkitty ”*” on havaittu kun Docefrezia on annettu yhdistelmänä.

Jos haittavaikutus on vakava tai havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle

5. DOCEFREZIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Docefrezia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttövalmis konsentraattiliuos tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen.

Käyttövalmiin konsentraattiliuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 8 tunnin ajan, kun liuosta säilytetään 2 – 8 °C:ssa tai alle 25 °C:ssa, ja valmis infuusioliuos 4 tuntia alle 25 °C:ssa.

Infuusioliuos on annettava 4 tunnin kuluessa alle 25 °C:ssa.

Lääkkeitä ei saa laskea viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Docefrez sisältää

- Vaikuttava aine on dosetakseli.
Docefrez 80 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos. Jokainen injektio­pullo sisältää 80 mg dosetakselia (vedetön). Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia. Liuotin sisältää 35,4 % w/w etanolia ja polysorbaatti 80.

Docefrez-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Docefrez, 80 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos:
Kuiva-aineen injektio­pullo: Docefrez on valkoinen kylmäkuivattu infuusiokuiva-aine, värittömässä lasi-injektio­pullossa, jossa on harmaa ei lateksia sisältävä kumitulppa ja punainen alumiininen sinetti.
Liuotininjektio­pullo: 4 ml kirkas, väritön liuos lasi-injektio­pullossa, jossa on harmaa ei lateksia sisältävä kumitulppa ja ruskea alumiininen sinetti.

Kukin pakkaus sisältää: 1 injektio­pullo infuusiokuiva-ainetta ja 1 injektio­pullo liuotinta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat
Puh, +31 (0)23 568 5501

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE DOCEFREZ 80 mg INFUUSIOKONSENTRAATIN, LIUOSTA VARTEN, KUIVA-AINEELLE JA LIUOTTIMELLE

On tärkeää, että luet koko tämän valmistusohjeen ennen Docefrez kantaliuoksen tai Docefrez-infusionesteen valmistamista

1. AINEET

Docefrez 80 mg infuusiokuiva-aine on valkoinen kylmäkuivattu infuusiokuiva-aine, joka sisältää 80 mg (ja 18 % ylitäyttö: 94,4 mg) dosetakselia (vedetön). Docefrezin liuotin on liuos joka sisältää 35,4 % w/w etanolia (vedetön) polysorbaatti 80:ssa. Käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 24 mg dosetakselia.

2. VALMISTEEN KUVAUKSET

Docefrez toimitetaan kerta-annosinjektiopulloissa.

Jokainen Docefrez 80 mg pakkaus sisältää yhden kerta-annosinjektiopullon kylmäkuivattua dosetakselia (vedetön) (80 mg vastaava täytö 94,4 mg) ja vastaavan kerta-annosinjektiopullon, jossa on 4,0 ml liuotinta, joka sisältää 35,4 % (w/w) etanolia (vedetön) polysorbaatti 80:ssa.

Ylitäyttö varmistaa sen, että kun laimennus on suoritettu, mukana seuraavan liuotinpullon koko tilavuutta käyttäen, injektiopullostta otettava määrä (3,36 ml) käyttövalmista konsentraattia, sisältää 80 mg dosetakselia (vedetön).

Docefrez-injektiopullot on säilytettävä jääkapissa. Ei saa jäätyä. Älä käytä Docefrezia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

2.1 Docefrez 80 mg injektiopullo infuusiokuiva-ainetta

Docefrez 80 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infusionestettä varten

- Docefrez 80 mg injektiopullo sisältää valkoisesta luunvalkoiseen kylmäkuivattua infuusiokuiva-ainetta 15 ml putkimaisessa värittömässä lasisessa injektiopullossa, jossa on 20 mm harmaa kumitulppa ja punainen alumiininen repäisykansi.
- Jokainen injektiopullo Docefrez 80 mg sisältää 80 mg dosetakselia (vedetön) (sekä 18 % ylitäyttö: 94,4 mg dosetakselia).

2.2 Docefrez 80 mg liuotininjektiopullot

Docefrezin liuotin sisältää 35,4 % w/w etanolia polysorbaatti 80:ssa.

Docefrez 80 mg liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten

- Docefrez 80 mg liuotininjektio on 5 ml väritön tyyppi 1 putkimainen lasinen injektio, jossa on 20 mm harmaa bromibutyylitulppa, ja joka on suljettu 20 mm ruskealla alumiinisella repäisykannella.
- Jokainen Docefrez 80 mg liuotininjektio sisältää 4 ml 35,4 % w/w etanolia polysorbaatti 80:ssä.

Ylitäytöt varmistavat sen, että kun laimennus on suoritettu mukana seuraavan liuotinpullon koko tilavuutta käyttäen, pienin injektiopullosta saatava määrä käyttövalmista konsentraattia sisältää joko 20 mg tai 80 mg dosetakselia.

3. TURVALLISEN KÄSITTELYN OHJEET

Docefrez on antineoplastinen aine, ja kuten muidenkin mahdollisesti toksisten aineiden kohdalla, Docefrez-liuoksia käsiteltäessä ja valmistettaessa on noudatettava varovaisuutta. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos Docefrez-infuusiokuiva-ainetta, konsentraattia tai infuusionestettä joutuu iholle, pese se heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos Docefrez infuusiokuiva-ainetta, konsentraattia tai infuusionestettä joutuu limakalvolle, pese heti perusteellisesti vedellä.

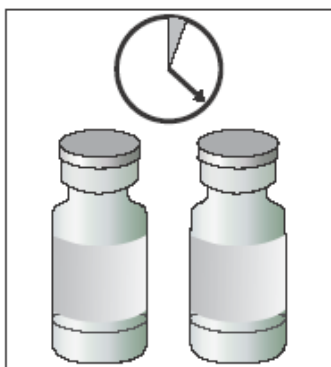
4. LASKIMOON ANNETTAVAN INFUUSION VALMISTAMINEN

Älä käytä PVC-laitetta tai -varustetta. Docefrez ei ole yhteensopiva PVC-laitteen tai -varusteen kanssa.

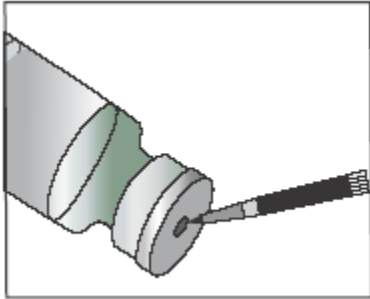
Docefrez Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, on kertakäyttöinen.

4.1 Docefrez-liuoksen (10 mg dosetakseli/ml) valmistaminen käyttövalmiiksi

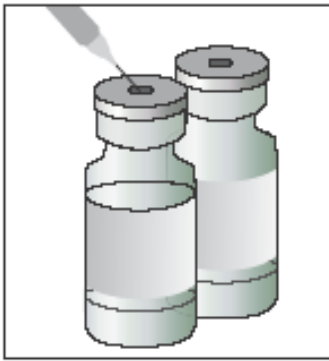
- 4.1.1** Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän Docefrez-laatikoita seistä huoneenlämmössä (alle 25 °C) 5 minuuttia.



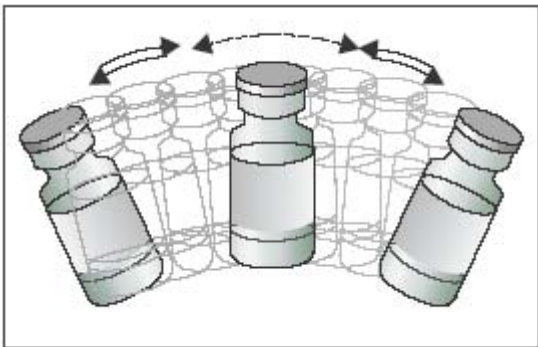
4.1.2 Vedä injektioruiskuun aseptisesti ruiskua ja neulaa käyttäen kuhunkin Docefrez-injektiopulloon tarkoitettu koko liuotinainemäärä kallistamalla osittain injektiopulloa.



4.1.3 Injisoi koko injektioruiskun sisältö vastaavaan Docefrez- injektiopulloon.

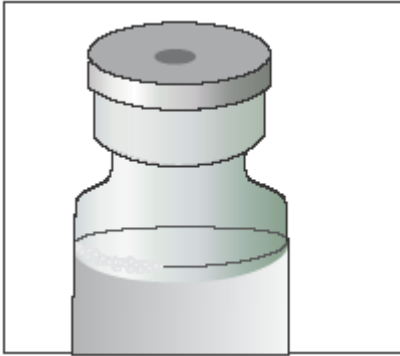


4.1.4 Poista ruisku ja neula ja ravista hyvin, jotta infuusiokuiva-aine liukenisi täydellisesti.



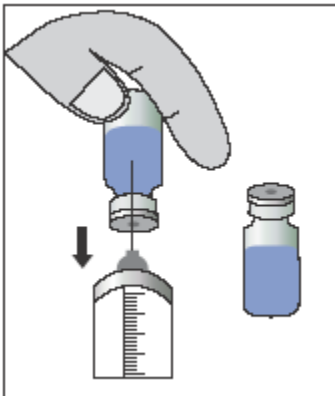
4.1.5 Anna käyttövalmin injektiopullon seistä 5 minuuttia huoneenlämmössä (alle 25 °C) ja tarkista sen jälkeen liuoksen homogeenisuus ja kirkkaus.

Käyttövalmis konsentraattiliuos sisältää noin 24 mg/ml dosetakselia, ja se tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen. Käyttövalmiin konsentraattiliuoksen on kuitenkin osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 8 tunnin ajan, kun liuosta säilytetään 2 – 8 °C:ssa tai huoneenlämmössä (alle 25 °C:ssa).

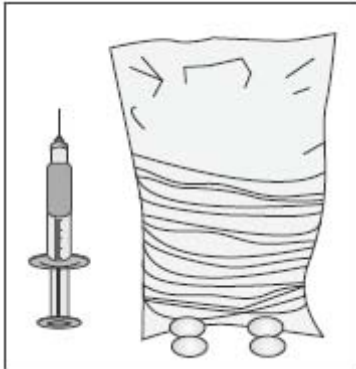


4.2 Infuusioliuoksen valmistaminen

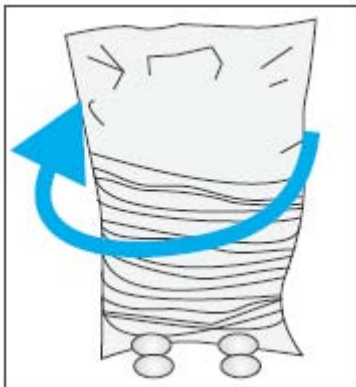
4.2.1 Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia yhtä useampaa injektiopulloa käyttövalmista konsentraattiliuosta. Perustuen potilaan tarvitsemaan annokseen ilmaistuna milligrammoina, vedä aseptisesti vastaava tilavuus sopivasta injektiopullojen määrästä käyttövalmista konsentraattiliuosta käyttäen asteikolla ja neulalla varustettuja ruiskuja. Esimerkiksi 140 mg dosetakseliannos vaatisi yhtä 80 mg ja kolmea 20 mg pakkausta. Käyttövalmis konsentraattiliuos sisältää ~ 24 mg/ml dosetakselia, vastaten noin 20 mg/0,84 ml ja 80 mg/3,36 mlruiskuun otettavaa määrää.



4.2.2 Injisoi tarvittava käyttövalmiiksi valmistettu liuosmäärä 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on joko 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 0,9 % NaCl-infuusionestettä. Jos tarvittava dosetakseliannos on suurempi kuin 200 mg, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetaxelin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.



4.2.3 Sekoita käsin infuusiopussia tai -pulloa keinuttavalla liikkeellä.



4.2.4 Docefrez-infuusioliuosta on käytettävä 4 tunnin sisällä. Liuos on annettava aseptisesti 1 tunnin infuusiona huoneenlämmössä (alle 25 °C) ja normaaleissa valaistusolosuhteissa

4.2.6 Kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet myös käyttövalmis Docefrez-konsentraattiliuos ja valmis infuusioliuos on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Sakkaa sisältävät liuokset on hävitettävä.



5. HÄVITTÄMINEN

Kaikki laimentamiseen ja lääkkeen antamiseen liittyvät materiaalit tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti