

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Yksi 1 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 80 mg dosetakselia.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Yksi 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 160 mg dosetakselia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Yksi 1 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 0,5 ml vedetöntä etanolia (395 mg).

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 2 ml vedetöntä etanolia (1,58 g).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Yksi 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 4 ml vedetöntä etanolia (3,16 g).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas vaalean keltainen tai ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Docetaxel Accord yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden liitännäishoidoksi, jotka sairastavat:

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

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

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

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

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

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

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

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

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

Eturauhassyöpä

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

Docetaxel Accord yhdistelmänä androgeenideprivaatiohoidon (ADT) kanssa ja joko prednisonin tai prednisolonin kanssa tai ilman niitä on tarkoitettu metastasoineen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon.

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Rinta-, ei-pienisoluissa keuhkosityövässä, mahalaukun sekä pään ja kaulan alueen syövässä voidaan esiläkityksenä käyttää kortikosteroidia suun kautta kuten deksametasonia 16 mg/vrk (esim. 8 mg

kaksi kertaa vuorokaudessa) 3 päivää alkaen 1 päivä ennen dosetakselin antamista, ellei kontraindisoitu (ks. kohta 4.4).

Metastasoineissa kastraatioresistentissä 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).

Metastasoineen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa suositeltu esilääkityksen annostelu on deksametasonia 8 mg suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota, riippumatta siitä, käyttääkö potilas samanaikaisesti prednisonia tai prednisolonia (ks. kohta 4.4).

G-CSF:ää voidaan käyttää profylaktisesti luuydintoksisuuden riskin vähentämiseksi.

Dosetakselia annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin liittäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² tunnin kuluttua doksorubisiin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta joka 3. viikko kuuden syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös annoksen muuttaminen hoidon aikana). Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa yksinään käytettynä suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m². Ensi linjan hoidossa yhdistelmänä doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m².

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

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

Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä

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

Eturauhassyöpä

Metastasoineut kastraatioresistentti eturauhassyöpä

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

Metastasoineut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

Suosittelu dosetakseliannos on 75 mg/m² joka 3. viikko kuuden syklin ajan. Prednisonia tai prednisolonia voidaan antaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta yhtäjaksoisesti.

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/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 muuttamiseksi ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/ mm^3 .

Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä < 500 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/m^2 kaikissa myöhemmissä sykleissä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaille, joille kehittyy gradus 3 tai 4 stomatiitti, tulee annosta pienentää 60 mg:aan/m^2 .

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Potilaiden, joiden dosetakselin aloitusannos on ollut 75 mg/m^2 yhdistettynä sisplatiinin kanssa ja joiden verihiutaleiden määrä alimmillaan on ollut edellisen hoitokuurin aikana < 25000 solua/ mm^3 , tai potilaiden, joilla esiintyy kuumeista neutropeniaa, tai potilaiden, joilla esiintyy vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee pienentää 65 mg:aan/m^2 seuraavilla kerroilla. Sisplatiinin annoksen pienentämisen osalta ks. vastaava valmisteyhteenveto.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli / kapesitabiini- hoitoon asti, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lieviytyvät gradus 0–1:ksi. Jatka hoitoa 100 %:lla aloitusannoksella.

- Jos potilaalle ilmenee toisen kerran gradus 2 toksisuus tai ensimmäisen kerran gradus 3 toksisuus missä tahansa hoitosyklin vaiheessa, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi, ja sitten jatka hoitoa dosetakseliannoksella 55 mg/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai gradus 4 toksisuuden ilmetessä keskeytä dosetakseliannos.

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa:

Mikäli G-CSF:n käytöstä huolimatta esiintyy kuumeista neutropeniaa, pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenista infektiota, dosetakseliannos tulee pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Mikäli myöhemmin esiintyy komplisoitunutta neutropeniaa, tulee dosetakseliannos pienentää 60:stä 45 mg:aan/m². Gradus 4 trombosytopeniassa tulee dosetakseliannos pienentää 75:stä 60 mg:aan/m². Potilaita ei pidä hoitaa uudelleen dosetakselilla seuraavilla hoitajaksoilla 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 muuttaminen
Ripuli gradus 3	Ensimmäinen kerta: pienennä 5-FU annosta 20 %:lla. Toinen kerta: pienennä sitten dosetakseliannosta 20 %:lla.
Ripuli gradus 4	Ensimmäinen kerta: pienennä dosetakseli- ja 5-FU- annoksia 20 %:lla. Toinen kerta: keskeytä hoito.
Stomatiitti/mukosiitti gradus 3	Ensimmäinen kerta: pienennä 5-FU- annosta 20 %:lla. Toinen kerta: keskeytä ainoastaan 5-FU, kaikissa seuraavissa jaksoissa. Kolmas kerta: pienennä dosetakseliannosta 20 %:lla.
Stomatiitti/mukosiitti gradus 4	Ensimmäinen kerta: keskeytä ainoastaan 5-FU, kaikissa seuraavissa jaksoissa. Toinen kerta: pienennä dosetakseliannosta 20 %:lla.

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

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

Eriyispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinoomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN sekä alkalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x ULN; näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakseliä pidä

käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista.

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja lääkkeen annosta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joiden neutrofiilien perustaso on < 1500 solua/mm³.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Hematologia

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

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

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

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

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

Yliherkkyysoireet

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

Ihoreaktiot

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

Dosetakselihoitoon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Potilaille on kerrottava vakavien ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkoin. Jos tällaisten reaktioiden merkkejä tai oireita ilmaantuu, dosetakselihoitoon lopettamista on harkittava.

Nesteretentio

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

Hengityselimet

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

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

Dosetakselihoidon jatkamisen hyöty on arvioitava huolellisesti.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

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

Kammioarytmiaa, myös kammiotakykardiaa (esiintymistiheys tuntematon), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoitoina doksorubisiinin, 5-fluorourasiilin ja/tai syklofosamidin kanssa (ks. kohta 4.8). Sydäntutkimusta lähtötilanteessa suositellaan.

Silmät

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

Sekundaariset primaarimaligniteetit

Sekundaarisia primaarimaligniteetteja on ilmoitettu, kun dosetakselia annettiin yhdistelmänä sellaisten syöpähoitojen kanssa, joihin tiedettiin liittyvän sekundaarisia primaarimaligniteetteja. Sekundaarisia primaarimaligniteetteja (mukaanlukien akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä ja non-Hodgkin-lymfooma) voi ilmaantua useita kuukausia tai vuosia dosetakselia sisältäneen hoidon jälkeen. Potilaita on seurattava sekundaaristen primaarimaligniteettien varalta (ks. kohta 4.8).

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää on ilmoitettu ensimmäisen tai toisen dosetakselihoitajakson jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on tuumorilyysioireyhtymän riski (esim. potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, hyperurikemia, suuri kasvain, nopea taudin eteneminen), on tarkkailtava huolellisesti. Nestetasapainon ja suurentuneen virtsahappopitoisuuden korjaamista ennen hoidon aloittamista suositellaan.

Muut

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

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoasulatuselimistön reaktiot

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

Sydämen vajaatoiminta (CHF)

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

Potilaat, joilla on yli 4 positiivista imusolmuketta

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

lääkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

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

Huomioitavaa kastraatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

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.

Huomioitavaa hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa

545 potilaasta, jotka saivat dosetakselia 3 viikon välein hormonisensitiivistä eturauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (STAMPEDE-tutkimus), 296 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 48 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Dosetakseliryhmässä vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmoitettiin useammin yliherkkyysoireita, neutropeniaa, anemiaa, nesteretentiota, hengenahdistusta ja kynsimuutoksia verrattuna alle 65-vuotiaisiin potilaisiin. Esiintymistiheyksien suureneminen johti kaikkien hättävien vaikutusten osalta alle 10 %:n eroon verrattuna kontrolliryhmään. Neutropeniaa, anemiaa, ripulia, hengenahdistusta ja ylähengitystieinfektioita ilmoitettiin suuremmalla (vähintään 10 % suuremmalla) ilmaantuvuudella vähintään 75-vuotiailla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin.

Huomioitavaa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa

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 hättävien vaikutusten esiintymistiheys oli korkeampi iäkkäillä verrattuna nuorempiin potilaisiin. Seuraavien hättävien vaikutusten esiintymistiheys (kaikki gradukset): letargia, stomatiitti, neutropeeniset infektiot oli $\geq 10\%$ korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin.

TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Apuaineet

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

Se voi olla haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia.

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

Huomioon on otettava mahdolliset vaikutukset keskushermostoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Dosetakselia saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista ja mikäli nainen tulee raskaaksi, on hänen ilmoitettava tästä välittömästi hoitavalle lääkärille. Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisy menetelmää.

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä ja valmisteen haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä ja

koneiden käyttökykyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tästä syystä potilaita on varoitettava tämän lääkevalmisteen alkoholimäärän ja haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja potilaita on neuvottava, että he eivät saa ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

Haittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti tai todennäköisesti Docetaxel Accordista on saatu:

- 1,312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilaasta (TAX327), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 1,276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

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 ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Yhdistelmähoidosta trastutsumabin kanssa ilmoitetaan haittavaikutukset (kaikki 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 valmisteyhteenveto).

Yhdistelmähoidosta androgeenideprivaatiohoidon ja prednisonin tai prednisolonin kanssa (STAMPEDE-tutkimus) ilmoitetaan kuuden dosetakselilla toteutetun hoitosyklin aikana ilmenneet haittatapahtumat, joiden ilmaantuvuus oli vähintään 2 % suurempi dosetakselihoitoa saaneiden tutkimusryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Vaikeusasteet ilmoitetaan CTCAE-luokituksen mukaan.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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 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. 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).

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m² monoterapialla

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

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkoyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m² monoterapialla

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetaksin 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 kudος	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %); Iho-oireet (ei vaikea)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 8,1 %); Nesteretentio (vaikea: 1,2 %); Kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfaatin kohoaminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 1 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakselin 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 51,5 %); Anemia (G3/4: 6,9 %); Trombosytopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 3,7 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2 %)		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio (G3/4: 0,7 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 9,6 %); Oksentelu (G3/4: 7,6 %); Ripuli (G3/4: 6,4 %); Stomatiitti (G3/4: 2 %)	Ummetus	
Iho ja ihonalainen kudus	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea 0,7 %); Iho-oireet (G3/4: 0,2 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea 0,5 %)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea 9,9 %); Nesteretentio (vaikea 0,7 %); Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot; Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfaatin kohoaminen (0,3 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakselin 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi; Ripuli; Oksentelu; Ummetus; Stomatiitti; Dyspepsia; Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudus	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia; Perifeerinen turvotus; Kuume; Uupumus; Limakalvotulehdus; Kipu; Influenssan tyyppiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

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

Veri ja imukudos

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

Sydän

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakselin 75 mg/m² ja kapesitabiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4:< 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1 %); Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %)	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %) Alopesia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4:< 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %);	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa metastasoineen kastraatioresistentin eturauhassyövän hoidossa dosetakselin 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia; (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
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 %)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 kudus	Alopesia; Kynsimuutokset (ei-vaikea)	Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,3 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky (G3/4: 0,3 %); Lihassärky (G3/4: 0,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus (G3/4: 3,9 %); Nesteretentio (vaikea 0,6 %)	

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

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

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

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

Hermosto

TAX316-tutkimuksessa perifeerinen sensorinen neuropatia alkoi hoidon aikana ja jatkui edelleen seurantajaksoilla 84:llä TAC-ryhmän potilaalla (11,3 %) ja 15:llä FAC-ryhmän potilaalla (2 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) perifeeristä sensorista neuropatiaa havaittiin edelleen 10:llä TAC-ryhmän potilaalla (1,3 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,3 %). GEICAM 9805 -tutkimuksessa hoidon aikana alkanut perifeerinen sensorinen neuropatia jatkui edelleen seurantajaksoilla 10:llä TAC-ryhmän potilaalla (1,9 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) perifeeristä sensorista neuropatiaa havaittiin edelleen 3:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,6 %) ja yhdellä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %).

Sydän

TAX316-tutkimuksessa, 26 potilaalle (3,5 %) TAC-ryhmässä ja 17 potilaalle (2,3 %) FAC-ryhmässä ilmaantui sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta lukuunottamatta kaikilla potilailla todettiin sydämen vajaatoiminta yli 30 päivän kuluttua hoitajakson jälkeen. Kaksi potilasta jTAC-ryhmässä ja neljä potilasta FAC-ryhmässä kuolivat sydämen vajaatoiminnan takia. GEICAM 9805 -tutkimuksessa 3 potilaalle (0,6 %) TAC-ryhmässä ja 3 potilaalle (0,6 %) FAC-ryhmässä kehittyi sydämen vajaatoiminta seurantajakson aikana. Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) yhdelläkään TAC-ryhmän potilaalla ei ollut sydämen vajaatoimintaa ja yksi TAC-ryhmän potilas kuoli dilatoivaan kardiomyopatiaan ja yhdellä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %) oli edelleen sydämen vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudokset

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

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

GEICAM 9805 -tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut alopesia, joka jatkui seurantajaksolla (seurantajakson mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta), havaittiin 49:llä TAC-ryhmän potilaalla (9,2 %) ja 35:llä FAC-ryhmän potilaalla (6,7 %). Tutkimuslääkkeeseen liittyvä alopesia ilmeni tai paheni seurantajakson aikana 42:lla TAC-ryhmän potilaalla (7,9 %) ja 30:llä FAC-ryhmän potilaalla (5,8 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) alopesiaa havaittiin edelleen 3:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,6 %) ja yhdellä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %).

Sukupuolielimet ja rinnat

TAX316-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanutta amenorreaa, joka jatkui edelleen seurantajaksolla kemoterapiahoidon loppumisen jälkeen, raportoitiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorrean havaittiin edelleen jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaasta.

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

TAX316-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanutta perifeeristä turvotusta, joka jatkui edelleen seurantajaksolla kemoterapiahoidon loppumisen jälkeen, havaittiin 119:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,0 %) ja 23:lla FAC-ryhmän 736 potilaasta (3,1 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) perifeeristä turvotusta oli edelleen 19:llä TAC-ryhmän potilaalla (2,6 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,5 %).

TAX316-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanutta lymfedeemaa, joka jatkui edelleen seurantajaksolla kemoterapiahoidon loppumisen jälkeen, raportoitiin 11:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (1,5 %) ja yhdellä FAC-ryhmän 736 potilaasta (0,1 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) lymfedeemaa havaittiin edelleen 6:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja yhdellä FAC-ryhmän potilaalla (0,1 %).

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

GEICAM 9805 -tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen turvotus jatkui edelleen seurantajaksolla 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) yhdellä TAC-ryhmän potilaalla (0 %) ei ollut perifeeristä turvotusta ja sen havaittiin edelleen jatkuvan yhdellä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Hoitojakson aikana alkanut lymfedeema jatkui edelleen seurantajaksolla 5:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,9 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa lymfedeemaa havaittiin edelleen 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja yhdellä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %).

Hoidon aikana alkanutta asteniaa, joka jatkui edelleen seurantajaksolla, havaittiin edelleen 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %). Seurantajakson lopussa asteniaa havaittiin edelleen 2:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

TAX316-tutkimuksen 10-vuotis seurannan jälkeen raportoitiin akuuttia leukemiaa 3 potilaalla 744:stä TAC-potilaasta (0,4 %) ja 1 potilaalla 736:sta FAC-potilaasta (0,1 %). Yksi TAC-ryhmän potilas (0,1 %) ja yksi FAC-ryhmän potilas (0,1 %) kuolivat AML:ään seurantajakson aikana (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta). Myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin 2 potilaalla 744:stä TAC-potilaasta (0,3 %) ja 1 potilaalla 736:sta FAC-potilaasta (0,1 %).

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

Neutropeeniset komplikaatiot

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

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

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa dosetakselin 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Neutropeeniset infektiot; Infektiot (G3/4: 11,7 %)	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %); Neutropenia (G3/4: 83,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 8,8 %); Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 11,7 %)	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0 %).
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %); Pahoinvointi (G3/4: 16 %); Stomatiitti (G3/4: 23,7 %); Oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %); Esofagiitti/dysfagia/ nielemiskipu (G3/4: 0,7 %).
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %)	Ihottuma, kutina (G3/4: 0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä- uhkaava: 1 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus mahalaukun adenokarsinooman hoidossa dosetakselin 75 mg/m² sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

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

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

Hyvän- ja pahanlaatuiset neoplasmat (mukaanlukien kystat ja polyypit)

Sekundaarisia primaarimaligniteetteja (yleisyys tuntematon) mukaan lukien non-Hodgkin-lymfoomaa on ilmoitettu dosetakseliin liittyvänä, kun sitä annettiin yhdistelmänä sellaisten muiden syöpähoitojen

kanssa, joihin tiedettiin liittyvän sekundaarisia primaarimaligniteetteja. Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys melko harvinainen) kliinisissä rekisteröintitutkimuksissa TAC-hoitoa rintasyöpään saavassa ryhmässä.

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Yliherkkyyksireaktioita (esiintymistiheys tuntematon) on raportoitu esiintyneen sellaisilla dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyksireaktioita paklitakselista.

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 yliherkkyyksireaktioihin on raportoitu erittäin harvoin. Häiriöt korjaantuivat infuusion päätyttyä. Harvoja tapauksia on raportoitu kyynelvuodosta joko yksinään tai konjunktiviittiin liittyneenä sekä kyynelkanavan tukkeutumisesta johtaen runsaaseen kyynelvuotoon. Rakkulaista makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen dosetakselihoitoa saaneilla potilailla.

Kuulo ja tasapainoelin

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

Sydän

Sydäninfarkteista on raportoitu harvoin.

Kammioarytmiaa, myös kammiotakykardiaa (esiintymistiheys tuntematon), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoitoina doksorubisiinin, 5-fluorourasiilin ja/tai syklofosfamidin kanssa.

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

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

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudokset

Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu iho-oireisen lupus erythematosuksen ja suurirakkulaisen ihottuman, kuten erythema multiformen, ja vakavien ihoreaktioiden, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS), toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN) ja akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP) tapauksia. Dosetakselin yhteydessä on raportoitu skleroderman kaltaisia muutoksia, joita usein edeltää perifeerinen lymfedeema. Pysyvää alopesiaa (yleisyys tuntematon) on raportoitu.

Munuaiset ja virtsatie

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

Injektiokohdan recall-reaktioita (ihoreaktion uusiutuminen aiemmassa ekstravasaatiokohdassa sen jälkeen, kun dosetakselia on annettu eri kohtaan) on havaittu aiemmassa ekstravasaatiokohdassa (esiintymistiheys tuntematon).

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Elektrolyyttitasapainon häiriöitä on ilmoitettu. Hyponatremiatapauksia on ilmoitettu ja ne ovat useimmiten liittyneet dehydraatioon, oksenteluun ja pneumoniaan. Hypokaleemiaa, hypomagnesemiaa ja hypokalsemiaa todettiin yleensä maha-suolikanavan häiriöiden ja erityisesti ripulin yhteydessä. Mahdollisesti kuolemaan johtavaa tuumorilyysioireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys tuntematon).

Muskuloskeletaaliset häiriöt

Dosetakselihoidon yhteydessä on ilmoitettu myosiittia (yleisyys tuntematon).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on muutamia raportteja. Dosetakselin yliannostukseen ei ole tunnettua antidootia.

Yliannostuksen sattuessa potilaan elintoimintoja on valvottava tarkasti erikoisyksikössä.

Haittavaikutusten paheneminen voi olla odotettavissa yliannostustapauksissa. Yliannostuksen primäärit odotettavissa olevat komplikaatiot saattavat olla luuydinloma, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilaan tulee saada terapeuttista G-CSF:ää niin pian kuin mahdollista yliannostuksen toteamisen jälkeen. Muita asiaankuuluvia oireenmukaisia toimenpiteitä on käytettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, kasvi-alkaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

Dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi -yhdistelmähoito: liitännäishoitona

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja KPS \geq 80 % ikäryhmässä 18–70-vuotiaat. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1–3, 4+) jälkeen 1491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m² tunnin kuluttua doksirubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (TAC-ryhmä), tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ää annettiin sekundaarisenä profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa p.o. 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sätehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC- ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisen seurantatarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselossaoloaika (OS) oli toissijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma.

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

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

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä	Tautivapaa elossaolo			Kokonaiselossaoloaika		
		Suhteellinen riski*	95 % CI	p =	Suhteellinen riski*	95 % CI	p =
Positiivisten imusolmukkeiden määrä							
yhteensä	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1–3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

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

1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liitännäishoitona joko dosetakselia 75 mg/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 lääkevalmisteet annettiin laskimoon päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan.

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

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

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

Keskimääräisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla TAC-haarassa todettiin tilastollisesti merkitsevästi pitempi elossaoloaika verrattuna FAC-haaraan. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 %:n alenema uusiutumiseriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin (suhteellinen riski = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0.01). Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 16,5 %:a pienempi riski saada relapseja verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,84, 95 % CI (0,65–1,08), p=0,1646). DFS data ei ollut tilastollisesti merkitsevä, mutta siihen liittyi yhä positiivinen suuntaus, joka suosi TAC-hoitoa.

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

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

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

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

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Suhteellinen riski*	95% CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49-0,93
Ikäkatgoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43-1,05
Ikäkatgoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52-1,01
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			
Gradus1 (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			

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Suhteellinen riski*	95% CI
status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40-1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Dosetakseli monoterapiana

Dosetakselilla on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta 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 etenemisvapaaseen 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 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 kokonaiselossaoloaikaan (11 kk vs. 9 kk, p = 0,01).

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

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

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

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

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

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

Dosetakseli ja trastutsumabi -yhdistelmähoito

Dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa tutkittiin niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastivat metastasoivaa HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät olleet saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. 186 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselia (100 mg/m²) yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä; 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin 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 oltu vielä saavutettu.

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

² Arvioitu mediaani elossaoloaika

Dosetakseli ja kapesitabiini yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoido, antrasykliini 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-pienisoluihin keuhkosyöpä

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

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs. 7 viikkoa) ja kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m² dosetakselilla parhaimpaan tukihoidon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoido (16 %). Morfiinianalgeetin (p < 0,01), ei morfiinikipuläläkkeiden (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 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-pienisoluihin keuhkosyöpä, 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 vinorelbiniä (V) 25 mg/m² annettuna

6-10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

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

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

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

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

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

Eturauhassyöpä

Metastasoivat kastroatioresistentti eturauhassyöpä

Randomoidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (TAX 327) tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli metastasoivat kastroatioresistentti eturauhassyöpä. 1006 potilasta, joilla KPS oli ≥ 60 , randomoitiin seuraaviin hoitoryhmiin:

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

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

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

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

[†]Stratifioitu log rank -testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

Koska viikoittaisen 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.

Metastasoanut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

STAMPEDE-tutkimus

Satunnaistetussa, monihaarisessa, monivaiheisessa monikeskustutkimuksessa (MAMS), jossa oli vaiheiden II ja III suhteen saumaton tutkimusasetelma (STAMPEDE – MRC PR08), arvioitiin dosetakselin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä annettiin samanaikaisesti tavanomaisen hoidon (androgeenideprivaatiohoidon) kanssa potilaille, joilla oli suuren riskin paikallisesti edennyt tai metastasoanut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä. Yhteensä 1 776 miespotilasta jaettiin tarkasteltaviin tutkimusryhmiin:

- tavanomainen hoito +dosetakseli 75 mg/m² joka 3. viikko kuuden syklin ajan
- pelkästään tavanomainen hoito.

Dosetakselihoito annettiin yhdessä 5 mg:n prednisoni- tai prednisolonihoitoon kanssa, joka annosteltiin kaksi kertaa vuorokaudessa yhtäjaksoisesti.

1 776:sta satunnaistetusta potilaasta 1 086:lla (61 %:lla) oli metastasoanut tauti. Heistä 362 satunnaistettiin saamaan dosetakselia yhdistelmänä tavanomaisen hoidon kanssa, ja 724 sai pelkästään tavanomaista hoitoa.

Näillä metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli merkitsevästi pidempi dosetakselihoitoa saaneissa ryhmissä kuin pelkästään tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmissä: dosetakselin lisääminen tavanomaiseen hoitoon pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 19 kuukautta (suhteellinen riski = 0,76, 95 %:n luottamusväli = 0,62–0,92, p = 0,005).

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla

dosetakseliryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Prednisoniin tai prednisoloniin ja tavanomaiseen hoitoon yhdistetyn dosetakselin teho metastasoinutta hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa (STAMPEDE)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + tavanomainen hoito	Pelkkä tavanomainen hoito
Metastasoinutta eturauhassyöpää sairastavien potilaiden lukumäärä	362	724
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk)	62	43
95 % CI	51–73	40–48
Mukautettu suhteellinen riski		0,76
95 % CI		(0,62–0,92)
p-arvo ^a		0,005
FFS ^b		
Mediaani (kuukausia)	20,4	12
95 % CI	16,8–25,2	9,6–12
Mukautettu suhteellinen riski		0,66
95 % CI		(0,57–0,76)
p-arvo ^a		< 0,001

^aUskottavuusosamäärätestin perusteella laskettu p-arvo, joka on mukautettu kaikkien korjauskertoimien (paitsi keskuksen ja suunnitellun hormonihoidon) suhteen ja stratifioitu tutkimusvaiheen mukaan

^bFFS (failure-free survival): aika satunnaistamisesta siihen, että ilmeni ensimmäisen kerran näyttöä vähintään yhdestä seuraavista tapahtumista: biokemiallinen epäonnistuminen (määriteltiin PSA-arvon suurenemiseksi 50 % 24 viikon pohjalukemaan verrattuna siten, että arvo on suurempi kuin 4 ng/ml ja se on vahvistettu uusintatutkimuksella tai hoidolla); taudin eteneminen joko paikallisesti, imusolmukkeissa tai systeemisisä etäpesäkkeissä; luustoon liittyvä tapahtuma tai eturauhassyövän aiheuttama kuolema.

CHAARTED-tutkimus

Satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (CHAARTED) arvioitiin dosetakselin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä annettiin androgeenideprivaatiohoidon (ADT) alussa potilaille, joilla oli metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä. Yhteensä 790 miespotilasta jaettiin kahteen hoitoryhmään:

- androgeenideprivaatiohoito + androgeenideprivaatiohoidon alussa joka 3. viikko kuuden syklin ajan annettu dosetakseli 75 mg/m²
- pelkkä androgeenideprivaatiohoito.

Kokonaiselossaoloajan mediaani oli merkittävästi pidempi dosetakselihoitoa saaneessa ryhmässä kuin pelkästään androgeenideprivaatiohoitoa saaneessa ryhmässä: dosetakselin lisääminen androgeenideprivaatiohoitoon pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 13,6 kuukautta (suhteellinen riski (HR) = 0,61, 95 %:n luottamusväli (CI) = 0,47–0,80, p = 0,0003).

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista dosetakseliryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin ja androgeenideprivaatiohoidon teho metastasoitua hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa (CHAARTED)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + ADT	Pelkkä ADT
Potilaiden lukumäärä	397	393
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk)		
Kaikki potilaat	57,6	44,0
95 % CI	49,1–72,8	34,4–49,1
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95 % CI	(0,47–0,80)	--
p-arvo ^a	0,0003	--
Etenemisvapaa elossaoloaika		
Mediaani (kuukausia)	19,8	11,6
95 % CI	16,7–22,8	10,8–14,3
Mukautettu suhteellinen riski	0,60	--
95 % CI	0,51–0,72	--
p-arvo*	p < 0,0001	--
PSA-vaste** 6 kuukauden kohdalla – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-arvo**	< 0,0001	--
PSA-vaste** 12 kuukauden kohdalla – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-arvo**	< 0,0001	--
Aika kastraatioresistentin eturauhassyövän kehittymiseen ^b		
Mediaani (kuukausia)	20,2	11,7
95 % CI	(17,2–23,6)	(10,8–14,7)
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95 % CI	(0,51–0,72)	--
p-arvo ^{a*}	< 0,0001	--
Aika kliiniseen etenemiseen ^c		
Mediaani (kuukausia)	33,0	19,8
95 % CI	(27,3–41,2)	(17,9–22,8)
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95 % CI	(0,50–0,75)	--
p-arvo ^{a*}	< 0,0001	--

^aAikaa tapahtumaan kuvaavat muuttujat: Stratifioitu log rank -testi.

Vastemuuttujat: Fisherin tarkka testi

*p-arvo deskriptiivistä tarkoitusta varten.

**PSA-vaste: Prostataspesifiseen antigeeniin liittyvä vaste: PSA-arvo < 0,2 ng/ml kahdessa vähintään 4 viikon välein tehdyssä peräkkäisessä mittauksessa.

^bAika kastraatioresistentin eturauhassyövän kehittymiseen = aika satunnaistamisesta taudin etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella tai kliiniseen etenemiseen (oireisten luustometastaasien lisääntymiseen, RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan määriteltyyn etenemiseen tai syövästä johtuvaan kliinisen tilan heikkenemiseen tutkijalääkärin arvion perusteella), sen mukaan, mikä tapahtui ensin.

^cAika kliiniseen etenemiseen = aika satunnaistamisesta taudin kliiniseen etenemiseen (luustometastaasien aiheuttamien oireiden lisääntymiseen; RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan määriteltyyn etenemiseen tai syövästä johtuvaan kliinisen tilan heikkenemiseen tutkijalääkärin arvion perusteella).

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 hoitojakso oli 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmän 4 viikkoa. Annettujen hoitojaksojen mediaanilukumäärä potilasta kohden oli TCF-hoitoryhmässä 6 (vaihteluväli 1–16) verrattuna CF-hoitoryhmän 4:ään (vaihteluväli 1- 12). Aika taudin etenemiseen (TTP) oli ensisijainen päätetapahtuma. Riskin vähenemä taudin etenemiseen oli 32,1 % pienempi ja siihen liittyi merkittävästi pidempi TTP (p = 0,0004) TCF-hoitoryhmän eduksi. Myös kokonaiselossaoloaika, johon liittyi kuolleisuuden riskin vähenemä 22,7 %:lla oli merkittävästi pidempi (p = 0,0201) TCF-hoitoryhmän eduksi. Tulokset hoidon tehosta on yhdistetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Päätetapahtuma	TCF n = 221	CF n = 224
Mediaani TTP (kuukausia) (95 % CI)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
Suhteellinen riski (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
Suhteellinen riski (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 logrank -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 toimintakykyasteiden selkeään huononemiseen (p = 0,0088).

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktioidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään.

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

Paikallista sädehoitoa annettiin joko konventionaalisesti fraktioituna (1,8–2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa yhteensä kokonaisannokseen 66–70 Gy), tai kiihdytettyä / hyperfraktioituna hoitona (kahdesti päivässä, fraktioiden välillä vähintään 6 tuntia, 5 päivänä viikossa). Kokonaisannokseksi suositellaan 70 Gy kiihdytetyssä ja 74 Gy hyperfraktioidussa hoidossa.

Kirurginen resektio oli sallittu kemoterapian jälkeen, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Potilaat TFP-ryhmässä saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia tai vastaavaa 500 mg suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, aika ilman taudin etenemistä (PFS), oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään, $p = 0,0042$ (Mediaani PFS: 11,4 vs. 8,3 kuukautta, vastaavasti), keskimääräisen kokonaisseuranta-ajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemisen ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Mukautettu suhteellinen riski (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)
Suhteellinen riski (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)
Suhteellinen riski (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,52–0,99) 0,0457	

Suhteellinen riski alle 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + 5 FU-kombinaation hyödyllisyyttä

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

** Logrank-testi

*** Khiin neliö -testi

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

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

Mediaaniaika WHO suorituskykyluokan ensimmäiseen huonontumiseen oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään. Kivun voimakkuuspisteet paranivat hoidon aikana molemmissa ryhmissä viitaten kivun hoidon olleen riittävää.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

Dosetakselin 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. Tutkimuspopulaatiossa oli potilaita, joiden kasvainta ei voinut teknisistä syistä leikata, potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli ko. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainostaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. Dosetakseliryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m^2 laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m^2 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 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/m^2 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 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).

Primäärikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log rank -testi, $p = 0,0058$) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (suhteellinen riski (HR) = 0,70, 95% luottamusväli (CI) = 0,54-0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29%:a ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta ($35,5 \text{ kuukautta TPF:llä ja } 13,1 \text{ kuukautta PF:llä}$). 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 levinyt 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)
Suhteellinen riski: (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)
Suhteellinen riski: (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	

Suhteellinen riski pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log-rank testi

**Adjustoimaton log-rank testi, ei adjustoitu monimuuttujille

***Khiin neliö -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

NA – ei sovellettavissa (not applicable)

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Yhden tunnin infuusiona annetun 100 mg/m² dosetakseliannoksen jälkeen saavutettiin keskimäärin 3,7 mikrog/ml huippupitoisuus plasmassa AUC-arvon ollessa vastaavasti 4,6 h.mikrog/ml. Kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 21 l/h/m² ja vakaan tilan jakaantumistilavuus keskimäärin

113,1 l. Yksilöiden välinen vaihtelu kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetakseli sitoutuu yli 95 %:sti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

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

Erytisyryhmät

Ikä ja sukupuoli

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

Maksan vajaatoiminta

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

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievästä kohtalaiseen asteista nesteretentiota eikä tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa, ole saatavilla.

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

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

Kapesitabiini

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

Sisplatiini

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

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

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

Prednisoni ja deksametasoni

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

Prednisoni

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetakselin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Dosetakselin on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* mikronukleus ja kromosomiaberraatiotestissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* mikronukleustestissä 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

Polysorbaatti 80
Vedetön etanoli
Sitruunahappo, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullolla

2 vuotta

Injektio pullon avaamisen jälkeen

Jokainen injektio pullolla on kertakäyttöön ja tulisi käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos injektio pullolla ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa ja lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen (kun lisäys tehty ohjeiden mukaisesti) dosetakseli-infuusioliuos on stabiili 6 tuntia, kun sitä säilytetään alle 25 °C:ssa. Infuusioliuos pitää käyttää 6 tunnin kuluessa (tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusio aika laskimoon). Infuusioliuos ei saa olla yhdistettynä infuusiioletkustoon pidempään kuin 6 tuntia 25°C:ssa.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on fluorotec plus (etyleenitetrafluoroetyleenikalvolla päällystetty) kumitulppa ja alumiinisineti ja oranssinvärinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 1 ml konsentraattia.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on fluorotec plus (etyleenitetrafluoroetyleenikalvolla päällystetty) kumitulppa ja alumiinisineti ja punainen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 4 ml konsentraattia.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on fluorotec plus (etyleenitetrafluoroetyleenikalvolla päällystetty) kumitulppa ja alumiinisineti ja punainen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 8 ml konsentraattia.

Jokainen kotelo sisältää yhden injeksiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen:

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkevalmisteita, joissa on 2 injeksiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkevalmisteen kanssa (Docetaxel Accord 20 mg/1ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, jossa on vain 1 injeksiopullo).

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI vaadi laimentamista liuottimella, ja se on valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

Jokainen injeksiopullo on kertakäyttöinen ja tarkoitettu käytettäväksi välittömästi.

Jos injeksiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän Docetaxel Accord-koteloita olla huoneenlämmössä (alle 25 °C) viisi minuuttia ennen käyttöönottoa. Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia useamman kuin yhden injeksiopullon Docetaxel Accord infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Vedä aseptisesti tarvittava määrä Docetaxel Accord infuusiokonsentraattia kalibroidulla injektioruiskulla, jossa on 21G neula.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml injeksiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

Vaadittava määrä Docetaxel Accord infuusiokonsentraattia tulee injisoida yhdellä injeksiolla (kertainjektio) 250 ml:n infuusiopussiin, jossa on 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionestettä.

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

Sekoita infuusiopussin sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.

Infuusiopussin liuos on käytettävä 6 tunnin sisällä alle 25 °C:ssa. Tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusioaika.

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/12/769/001
EU/1/12/769/002
EU/1/12/769/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23 helmikuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Accord Healthcare Limited
Ground Floor
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOKOTELO/Docetaxel Accord**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. lisätietoja pakkausselosteesta) ja vedetön sitruunahappo.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

TÄRKEÄÄ: Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kertakäyttöinjektiopullo

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Infuusiopussin kesto aika: katso pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/12/769/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLO/ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml steriili konsentraatti
dosetakseli
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

SYTOSTAATTI

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOKOTELO/**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.
Jokainen 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 80 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. lisätietoja pakkausselosteesta) ja vedetön sitruunahappo.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

TÄRKEÄÄ: Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kertakäyttöinjektiopullo

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Infuusiopussin kesto aika: katso pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/12/769/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLO/ETIKETTI /**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml steriili konsentraatti
dosetakseli
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

SYTOSTAATTI

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOKOTELO/**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. lisätietoja pakkausselosteesta) ja vedetön sitruunahappo.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

TÄRKEÄÄ: Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Kertakäyttöinjektiopullo

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Infuusiopussin kestoaika: katso pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/12/769/003

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLO/ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml steriili konsentraatti
dosetakseli
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

SYTOSTAATTI

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, sairaala-apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Docetaxel Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Docetaxel Accord -valmistetta
3. Miten Docetaxel Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Docetaxel Accord-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Docetaxel Accord on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen nimi on Docetaxel Accord. Sen vaikuttava aine on dosetakseli. Dosetakselia uutetaan marjakuusen neulasista.

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

Lääkärisi on määrännyt Docetaxel Accord -valmistetta rintasyövän, tietyn tyyppisen keuhkosityövän (ei-pienisoluisen keuhkosityövän), eturauhassyövän, mahasyövän tai pään ja kaulan alueen syövän hoitoon:

- Edenneen rintasyövän hoidossa dosetakseli voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiinin, trastutsumabin tai kapesitabiinin kanssa.
- Varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa dosetakseli voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa.
- Keuhkosityövän hoidossa dosetakseli voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- Eturauhassyövän hoidossa dosetakseli annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa.
- Etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa dosetakseli annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.
- Pään ja kaulan alueen syövässä dosetakseli annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Docetaxel Accord -valmistetta

Sinulle ei saa antaa Docetaxel Accord -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai jollekin Docetaxel Accord-valmisteen muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen.
- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista Docetaxel Accord -hoitoa sinulta tullaan ottamaan verikoe, jotta varmistuttaisiin siitä, että sinulla on Docetaxel Accord -hoitoa varten tarpeeksi verisoluja ja että maksasi toiminta on riittävä. Sinulla saattaa ilmetä kuumetta tai tulehduksia, jos veren valkosolumäärissä on häiriöitä.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla on vatsakipua tai vatsan arkuutta, ripulia, verenvuotoa peräsuolesta, verta ulosteessa tai kuumetta. Nämä oireet voivat olla ensimmäisiä merkkejä vakavasta ruoansulatuskanavan myrkyvaikutuksesta, joka voi johtaa kuolemaan. Lääkärin on huomioitava nämä oireet välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on näköhäiriötä. Jos sinulla on näköhäiriöitä, erityisesti näön hämärtymistä, silmäsi ja näkösi on tutkittava välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet saanut allergisen reaktion aiemmasta paklitakselihoidosta.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on sydänvaivoja.

Jos sinulle kehittyy äkillisiä keuhko-ongelmia tai olemassa olevat pahenevat (kuume, hengenahdistus, yskä), kerro välittömästi lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Lääkäri saattaa lopettaa hoitosi välittömästi.

Sinua pyydetään ottamaan esilääkityksenä kortisonitabletteja, kuten deksametasonia päivää ennen Docetaxel Accord -hoitoa sekä jatkamaan kortisonitablettien käyttöä yhden tai kahden päivän ajan lääkkeen antamisen jälkeen vähentämään tiettyjen haittavaikutusten riskejä. Erityisesti allergisia reaktioita ja nesteretentiota (käsiin, jalkojen ja säärien turpoamista ja painon nousua) saattaa esiintyä Docetaxel Accord -infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

Dosetakselihoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihovaivoja, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP):

- Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita voivat olla rakkulamuodostus, hilseily tai verenvuoto millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat), ja niiden yhteydessä saattaa ilmetä ihottumaa. Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.
- Akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita voivat olla punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoiimuissa, vartalolla ja yläraajoissa), sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta.

Jos sinulla ilmenee vaikea ihoreaktio tai mikä tahansa edellä kuvatuista reaktioista, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen Docetaxel Accord -hoidon aloittamista, jos sinulla on munuaisvaivoja tai suurentunut veren virtsahappopitoisuus.

Docetaxel Accord sisältää alkoholia. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on alkoholiriippuvuus, epilepsia tai maksan vajaatoiminta. Katso myös alla oleva kohta ”Docetaxel Accord sisältää etanolia

(alkoholia)”.

Muut lääkevalmisteet ja Docetaxel Accord

Kerro lääkärille tai sairaala-apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että Docetaxel Accord tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden aikana.

Docetaxel Accord -valmistetta EI saa antaa raskauden aikana ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

Tämän lääkehoidon aikana et saa tulla raskaaksi ja sinun täytyy käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä, koska dosetakseli voi olla haitallista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi dosetakselihoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Sinä et saa imettää dosetakselihoidon aikana.

Jos olet mies ja saat Docetaxel Accord-valmistetta, sinua neuvotaan pidättäytymään lapsen hankkimisesta hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisestä sekä hakemaan ohjeita sperman säilyttämiseksi ennen hoitoa, koska dosetakseli voi muuttaa miesten fertiilitettä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä saattaa heikentää kykyäsi ajaa tai käyttää koneita. Voit saada tästä lääkevalmisteesta haittavaikutuksia, jotka voivat haitata kykyäsi ajaa, käyttää työvälineitä tai koneita (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos näin tapahtuu, älä aja ajoneuvoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin keskustele lääkäriin, sairaanhoitajan tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa.

Docetaxel Accord sisältää etanolia (alkoholia)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml sisältää

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

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml sisältää

50 tilavuus-% vedetöntä etanolia (alkoholia), eli enintään 1,58 g vedetöntä etanolia injektiopulloa kohti, mikä vastaa 40 ml:aa olutta tai 17 ml:aa viiniä.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml sisältää

50 tilavuus-% vedetöntä etanolia (alkoholia), eli enintään 3,16 g vedetöntä etanolia injektiopulloa kohti, mikä vastaa 80 ml:aa olutta tai 33 ml:aa viiniä.

Se voi olla haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia.

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

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä voi vaikuttaa keskushermostoon (hermoston osa, johon kuuluvat aivot ja selkäydin).

3. Miten Docetaxel Accord-valmistetta käytetään

Docetaxel Accord-valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Suositteltu annos

Annoksen suuruus tulee riippumaan painostasi ja yleiskunnostasi. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m²) ja määrittää annoksen, joka sinun tulee saada.

Annostus ja antotapa

Docetaxel Accord tullaan antamaan infuusiona laskimoon. Infuusio kestää tunnin, jonka ajan olet sairaalassa.

Annostiheys

Tavallisesti Docetaxel Accord-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit Docetaxel Accord-hoittoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkäriille verikokeiden tulokset. Tällaisen tiedon perusteella lääkärin on mahdollista arvioida annoksen pienentämisen tarve. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkärisi keskustelelee näistä kanssasi ja selvittää sinulle mahdolliset haitat ja hoidosta saatavat hyödyt.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan dosetakseliin liittyvät haittavaikutukset ovat: veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, suun haavaumat, ripuli ja väsymys.

Dosetakselin haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun dosetakselia annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Infuusion aikana saattaa ilmaantua seuraavia yliherkkyysoireita (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- punoitusta kasvoilla, ihoreaktioita, kutinaa
- painon tunnetta rinnassa; hengitysvaikeuksia
- kuumetta tai vilunväristyksiä
- selkäkipua
- verenpaineen laskua.

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

Jos olet saanut allergisen reaktion paklitakselistä, voit myös saada allergisen reaktion dosetakselistä, joka voi olla vaikeampi.

Sairaalan henkilökunta seuraa sinun yleistilaasi tarkasti hoidon aikana. Kerro heille heti, jos huomaat jonkun näistä haittavaikutuksista.

Dosetakseli-infusioiden välillä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia ja niiden yleisyys saattaa vaihdella riippuen käytetystä lääkeyhdistelmästä:

Hyvin yleinen (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä
- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä ja lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä immunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenän ja nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavautumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtö: useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu; joissakin tapauksissa (yleisyys tuntematon) on havaittu pysyvää hiustenlähtöä
- kämmien ja jalkapohjien punoitusta ja turvotusta, mikä saattaa aiheuttaa ihon kuoriutumista (tätä voi esiintyä myös käsivarsissa, kasvoissa tai keholla)
- kynsiesi väri saattaa muuttua ja kynsi voi irrota
- lihaskivut, selkäsärky tai luukipu
- kuukautiskierron muuttuminen tai poisjääminen
- käsien, jalkojen, säärien turvotus
- väsymys, flunssan kaltaiset oireet
- painon nousu tai lasku
- ylähengitystieinfektio.

Yleinen (alle yhdellä 10 potilasta kohti, mutta yli yhdellä 100 potilasta kohti):

- suun sienitulehdus
- nestehukka
- heitehuimaus
- kuulon heikkeneminen
- verenpaineen laskua, epäsäännöllisyyttä sydämen rytmissä (pulsissa)
- sydämen vajaatoiminta
- esofagiitti (ruokatorvitulehdus)
- suun kuivuminen
- vaikea tai kivulias nieleminen
- verenvuoto
- maksaentsyymien arvojen kohoaminen (siten seurantaan tarvitaan säännöllisiä verikokeita)
- verensokeriarvojen suureneminen (diabetes)
- veren kalium-, kalsium- ja/tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen..

Melko harvinainen (yli yhdellä 1000 potilasta kohti mutta alle yhdellä 100 potilasta kohti):

- pyörtyminen
- pistoskohdassa ihoreaktiot, flebiitti (verisuonitulehdus) tai turvotusta
- veritulpat
- akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (verisyöpiä) voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.

Harvinainen (yli yhdellä 10 000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 1000 potilasta kohti):

- paksusuolen tai ohutsuolen tulehdus, joka voi johtaa kuolemaan (yleisyys tuntematon), suolenpukkeama.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- interstitiaali keuhkosairaus (keuhkotulehdus, joka aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia. Keuhkotulehdus voi ilmaantua myös, jos dosetakselihoitoa annetaan sädehoidon kanssa)
- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen ja paksuneminen, joihin liittyy hengenahdistus)
- näön hämärtyminen johtuen silmän verkkokalvon turvotuksesta (rakkulainen makulaturvotus)
- veren natriumja/tai magnesiumpitoisuuden pieneneminen (elektrolyyttitasapainon häiriöt)
- kammioperäinen rytmihäiriö tai kammiotiheälyöntisyys (oireina epäsäännöllinen ja/tai nopea sydämensyke, vaikea hengenahdistus, huimaus ja/tai pyörtyminen). Jotkin näistä oireista voivat olla vakavia. Jos näin käy, ilmoita siitä välittömästi lääkärille.
- pistoskohdan reaktiot kohdassa, jossa on aiemmin ollut reaktio.
- non-Hodgkin-lymfoomaa (immuunijärjestelmään vaikuttava syöpä) ja muita syöpiä voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (rakkulamuodostus, hilseily tai verenvuoto, johon saattaa liittyä ihottumaa, millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat). Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.)
- Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa) sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta).
- Tuumorilyysioireyhtymä on vakava tila, joka havaitaan verikokeella veriarvojen muutoksina, kuten suurentuneena virtsahappo-, kalium- ja fosforipitoisuutena ja pienentyneenä kalsiumpitoisuutena. Tuumorilyysioireyhtymän yhteydessä ilmeneviä oireita voivat olla kouristuskohtaukset, munuaisten vajaatoiminta (virtsamäärän vähentyminen ja virtsan tumma väri) ja sydämen rytmihäiriöt. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi.
- Myosiitti (lihastulehdus – lihasten kuumotus, punoitus ja turvotus – joka aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Docetaxel Accord-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on merkitty koteloon ja injektiopullon etikettiin EXP-sanalla jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä injektiopullo välittömästi avaamisen jälkeen. Jos injektiopulloa ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Mikrobiologiselta kannalta laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa.

Käytä lääke välittömästi infuusiopussiin lisäämisen jälkeen. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla. Normaalisti ei tulisi ylittää 6 tuntia alle 25 °C:ssa, ja tämä aika sisältää tunnin infuusioajan.

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

Valmista infuusioliuos suositusten mukaisesti. Älä yhdistä infuusioliuosta infuusioletkustoon yli 6 tunnin ajaksi kun se säilytetään 25°C:ssa.

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

Älä hävitä mitään lääkettä likaveden mukana. Kysy apteekkihenkilökunnalta neuvoa, miten hävittää lääkkeet, jotka eivät enää ole käytössä. Näin suojelet ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Docetaxel Accord sisältää

- Vaikuttava aine on dosetakseli (trihydraattina). Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.

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

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

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

- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja vedetön sitruunahappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Docetaxel Accord infuusiokonsentraatti, liuosta varten on kirkas vaalean keltainen tai ruskeankeltainen liuos.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml on 5 ml:n injektiopullossa, joka on kirkasta lasia ja jossa on fluorotec plus -kumitulppa ja alumiinisineti ja oranssin värinen repäisysuojus.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml on 5 ml:n injektiopullossa, joka on kirkasta lasia ja jossa on fluorotec plus -kumitulppa ja alumiinisineti ja punainen repäisysuojus.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml on 10 ml:n injektiopullossa, joka on kirkasta lasia ja jossa on fluorotec plus -kumitulppa ja alumiinisineti ja punainen repäisysuojus.

Pakkauskoko:

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon, jossa on 1 ml konsentraattia.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon, jossa on 4 ml konsentraattia.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon, jossa on 8 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow

Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE DOCETAXEL ACCORD INFUUSIOKONSENTRAATILLE LIUOSTA VARTEN

On tärkeää, että luet koko tämän valmistusohjeen ennen Docetaxel Accord-infuusioliuoksen valmistamista.

Turvallisen käsittelyn ohjeet

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

Jos Docetaxel Accord-infuusiokonsentraattia tai -infuusioliuosta joutuu iholle, pese se heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä joutuu limakalvolle, pese heti perusteellisesti vedellä.

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkkeitä, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkkeen kanssa (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, jossa on vain 1 injektiopullo).

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkkeitä, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkkeen kanssa (Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, jossa on vain 1 injektiopullo).

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkkeitä, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkkeen kanssa (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, jossa on vain 1 injektiopullo).

Docetaxel Accord infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI vaadi laimentamista liuottimella, ja se on valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

- Jokainen injektiopullo on kertakäyttöön ja tulisi käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos injektiopulloa ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia useamman kuin yhden injektiopullon infuusiokonsentraattia. Jos tarvittava annos on esimerkiksi 140 mg dosetakselia, infuusiokonsentraattia tarvitaan 7 ml.
- Vedä aseptisesti tarvittava määrä Docetaxel Accord-infuusiokonsentraattia kalibroidulla injektioruiskulla, jossa on 21G neula.

Docetaxel Accord injektiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

- Injisoi yhdellä injektioilla (kertainjektio) 250 ml:n infuusiopussiin, jossa on 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionestettä. Jos tarvittava dosetakseliannos on suurempi kuin 190 mg, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.
- Sekoita infuusiopussin sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.
- Mikrobiologiselta kannalta laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa ja infuusioliuos tulisi käyttää välittömästi. Jos infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla. Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen (kun lisäys tehty ohjeiden mukaisesti) dosetakseli-infuusioliuos on stabiili 6 tuntia, kun sitä säilytetään alle 25 °C:ssa. Infuusioliuos pitää käyttää 6 tunnin kuluessa (tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusioaika laskimoon). Tämän lisäksi ohjeiden mukaan valmistetun infuusioliuoksen fysikaalinen ja kemiallinen stabiilius on osoitettu PVC-vapaisissa infuusiopusseissa 48 tuntiin saakka, kun infuusioliuos säilytetään 2–8 °C:ssa.

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

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

Hävittäminen

Kaikki laimentamiseen ja lääkkeen antamiseen liittyvät materiaalit tulee hävittää standardeilla toimenpiteillä. Älä hävitä mitään lääkettä likaveden mukana. Kysy apteekkihenkilökunnalta neuvoa, miten hävittää lääkkeet, jotka eivät enää ole käytössä. Näin suojelet ympäristöä.