

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Taxespira 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Taxespira 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Taxespira 120 mg/6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml konsentraattia sisältää dosetakselitrihydraattia määrän, joka vastaa 20 mg dosetakselia.

20 mg/1 ml

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

80 mg/4 ml

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

120 mg/6 ml

Yksi 6 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 120 mg dosetakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

20 mg/1 ml

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

80 mg/4 ml

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

120 mg/6 ml

Jokainen 6 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 3 ml vedetöntä etanolia (2370 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Konsentraatti on vaaleankeltainen tai ruskehtavankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Taxespira 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).

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

Taxespira 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.

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

Taxespira 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-pienisoluihin keuhkosityöpä

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

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

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Taxespira 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 metastasoinneeseen tautiin.

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Suosittu annos

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

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

Dosetakseliä annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, liittämissä hoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² tunnin kuluttua doksorubisiinin 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 doksorubisiinin (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-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoitoa toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)
Paikallisesti levinneen (tekniisesti 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. Tätä hoitoa 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 $\geq 1500 \text{ solua/mm}^3$.

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

Rintasyövän liitännäishoito

Primääriä G-CSF-profylaksiaa tulisi harkita potilaille, jotka saavat rintasyövän liitännäishoitona dosetakselia, doksorubisiinia 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 $< 25000 \text{ solua/mm}^3$, 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 valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

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

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Mikäli G-CSF:n käytöstä huolimatta esiintyy kuumeista neutropeniaa, pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenista infektiota, dosetakseliannos tulee pienentää 75:stä 60 mg:aan/m^2 . Mikäli myöhemmin esiintyy komplisoitunutta neutropeniaa, tulee dosetakseliannos pienentää 60:stä 45 mg:aan/m^2 . Gradus 4 trombosytopeniassa tulee dosetakseliannos pienentää 75:stä 60 mg:aan/m^2 . Potilaita ei pidä hoitaa uudelleen dosetakselilla seuraavilla hoitokarjoilla ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle $> 1500 \text{ solua/mm}^3$ ja verihiutaleet ovat korjaantuneet tasolle $> 100\,000 \text{ solua/mm}^3$. 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 infektio), suositeltiin G-CSF:n käyttöä ennaltaehkäisevästi (esim. päivinä 6–15) kaikissa seuraavissa sykleissä.

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Dosetakseli 100 mg/m² -monoterapiasta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella potilailla, joilla sekä transaminaasiarvot (ALAT ja/tai ASAT) ovat yli 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa (ULN) korkeammalla että alkalinen fosfataasi on yli 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, suositeltu dosetakseliannos on 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 dosetakselia 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 $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ sekä alkalinen fosfataasi $> 2,5 \times \text{ULN}$, ja bilirubiini $> 1 \times \text{ULN}$; näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakselia pidä käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Tietoja ei ole saatavilla niistä potilaista, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa ja jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoidoissa muissa käyttöaiheissa.

Pediatriset potilaat

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

Ei ole asianmukaista käyttää Taxespira -valmistetta lasten rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosyövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa, hoitoon.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokinetiikan perusteella iäkkäitä varten ei ole erityisiä käyttöohjeita.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai 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 keuhkosityövissä annetaan oraalista kortikosteroidista koostuva esilääkitys, kuten deksametasoni, ellei se ole vasta-aiheinen, 16 mg/päivä (esim. 8 mg 2 kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan aloitettuna päivää ennen dosetakselin antoa, voi vähentää nesteretention insidenssiä ja vaikeusastetta samoin kuin 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 symptomaattisten hoitotoimenpiteiden käyttöä (ks. kohta 4.2).

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

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

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioiden havaitsemiseksi potilaita tulee tarkkailla tiiviisti, varsinkin ensimmäisen ja toisen dosetakseli-infuusion aikana. Yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta, tämän vuoksi hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Mikäli yliherkkyysreaktioita 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 yliherkkyysreaktioita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla.

Ihoreaktiot

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

Nesteretentio

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

Hengityselimet

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

Jos uusia keuhko-oireita ilmenee tai olemassa olevat pahenevat, potilasta on seurattava huolellisesti, tutkittava välittömästi ja hoidettava asianmukaisesti. Dosetakselihoidon keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoitoon 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 hoitojakson 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 dosetakseliä pidä käyttää näillä potilailla muutoin kuin ehdottoman pakottavissa indikaatioissa.

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinoomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN sekä 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 potilaista, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa ja jotka ovat saaneet dosetakseliä yhdistelmähoitoon muissa käyttöaiheissa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermoisto

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

Sydäntoksisuus

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

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

Silmät

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

Muut

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

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

Sydämen vajaatoiminta (CHF)

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

Leukemia

Dosetakseli-, doksorubisiini- ja syklofosfamidihoitoa (TAC) saaneilla potilailla myöhästyneen myelodysplasian tai myeloïsen leukemian riski vaatii hematologista seurantaa.

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 loppuanalyyseissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät

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

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

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enimmillään 0,395 g (0,5 ml) per ml.

20 mg/1 ml

Tämä vastaa 10 ml olutta tai 4 ml viiniä per 1 ml injektiopullo.

80 mg/4 ml

Tämä vastaa 40 ml olutta tai 17 ml viiniä per 4 ml injektiopullo.

120 mg/6 ml

Tämä vastaa 60 ml olutta tai 25 ml viiniä per 6 ml injektiopullo.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi heikentää potilaan ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Dosetakselin farmakokinetiikkaa prednisonin kanssa on tutkittu metastasoivaa eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Dosetakseli metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta ja prednisonin tiedetään indusoivan CYP3A4-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, doksorubisiinin 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa dosetakselilla on genotoksisia vaikutuksia, ja se saattaa muuttaa miesten fertiliteettiä (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 valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

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

- 1312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa) jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti

- merkittävät hoitoon liittyvät haattatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinoomapotilaasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sispilatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haattatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sispilatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haattatapahtumat on lueteltu).

Haattavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity Criterion (gradus 3 = G3, gradus 3–4 = G3/4 ja gradus 4 = G4) ja COSTART- ja MedDRA-luokittelujen mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haattavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haattavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan dosetakseliin liittyvät haattavaikutukset 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 haattavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun dosetakselia annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

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

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

Seuraavia haattavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyyssreaktioita 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 pääasiallisesti lihasheikkous.

Iho ja ihonalainen kudος

Reversiibeileitä ihereaktioita 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 dosetakselihoiton 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 ekstrasvasaatio 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 Taxespira 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 kuolemaan johtava 1,7 %:ssa)	Infektiot, joihin liittyy G4 neutropenia (G3/4: 4,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 76,4 %); Anemia (G3/4: 8,9 %); Kuumeinen neutropenia	Trombosytopenia (G4: 0,2 %)	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 5,3 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea: 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriö (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Veren vuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea: 2,7 %)		
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %); Ripuli (G3/4: 4 %); Pahoinvointi (G3/4: 4 %); Oksentelu (G3/4: 3 %);	Ummetus (vaikea: 0,2 %); Vatsakipu (vaikea: 1 %); Maha-suolikanavan verenvuoto (vaikea: 0,3 %)	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Iho-oireet (G3/4: 5,9 %); Kynsimuutokset (vaikea: 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea: 1,4 %)	Nivelsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteretentio (vaikea: 6,5 %); Astenia (vaikea: 11,2 %); Kipu	Infuusiopaikan reaktiot; Ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea:	

		0,4 %)	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %); G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 3 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 2 %)	

Valittujen haattavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa Taxespira 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Luettelo haattavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa Taxespira 75 mg/m² monoterapialla

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

Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2 %)
-------------	--	--

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa Taxespira 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 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	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 fosfataasin kohoaminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 1 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa Taxespira 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 %); Trombositopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 3,7 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio (G3/4: 0,7 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 9,6 %); Oksentelu (G3/4: 7,6 %); Ripuli (G3/4: 6,4 %); Stomatiitti (G3/4: 2 %)	Ummetus	
Iho ja ihonalainen kudos	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 %); Nestereetio (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 Taxespira 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 antibioottien käyttö) tai neutropeeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat; Päänsärky; Makuhäiriöt; Heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus; Yskä; Nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi; Ripuli; Oksentelu; Ummetus; Stomatiitti; Dyspepsia; Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	
Yleisoreet 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 Taxespira 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

Sydän

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

Veri ja imukudos

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa Taxespira 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	
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 %); Lämpöusku/voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa eturauhassyövän hoidossa Taxespira 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 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %); Ripuli (G3/4: 1,2 %); Stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %); Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia; Kynsimuutokset (ei-vaikea)	Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,3 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky (G3/4: 0,3 %); Lihassärky (G3/4: 0,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus (G3/4: 3,9 %); Nesteretentio (vaikea 0,6 %)	

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän liittänaishoidossa, Taxespira 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: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombositopenia (G3/4: 1,6 %); Kuumeinen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja 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 %)	

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 kudος	Alopesia (jatkuva: < 3 %); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G 3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %); Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haattavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa. Taxespira 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)

Hermosto

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

Sydän

TAX 316 -tutkimuksessa 26 potilaalle (3,5 %) TAC-ryhmässä ja 17 potilaalle (2,3 %) FAC-ryhmässä ilmaantui sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla todettiin sydämen vajaatoiminta yli 30 päivän kuluttua hoitojakson jälkeen. Kaksi potilasta TAC-ryhmässä ja neljä potilasta FAC-ryhmässä kuolivat sydämen vajaatoiminnan takia. GEICAM 9805 -tutkimuksessa 3 potilaalle (0,6 %) TAC-ryhmässä ja 3 potilaalle (0,6 %) FAC-ryhmässä kehittyi sydämen vajaatoiminta seurantajakson aikana. Yksi TAC-ryhmän potilas kuoli dilatoivaan kardiomyopatiaan.

Iho ja ihonalainen kudος

TAX316-tutkimuksen seurantajakson aikana raportoitiin kemoterapiahoidon jälkeenjatkunutta alopesiaa 687:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta ja 645:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta. Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 96 kk) alopesian todettiin jatkuvan 29:llä TAC-ryhmän potilaalla (3,9 %) ja 16:lla FAC-ryhmän potilaalla (2,2 %).

GEICAM 9805 -tutkimuksessa alopesia jatkui seurantajaksolla (seurantajakson mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) ja se havaittiin 49:llä TAC-ryhmän potilaalla (9,2 %) ja 35:llä FAC-ryhmän potilaalla (6,7 %). Tutkimuslääkkeeseen liittyvä alopesia ilmeni tai paheni seurantajakson aikana 42:lla TAC-ryhmän potilaalla (7,9 %) ja 30:llä FAC-ryhmän potilaalla (5,8 %).

Sukupuolielimet ja rinnat

Niistä 202 potilaasta, joilla todettiin amenorreaa kemoterapiahoidon lopussa TAX316-tutkimuksessa, amenorrea jatkui edelleen 121 potilaalla seuranta-aikana.

GEICAM 9805 -tutkimuksessa amenorrea jatkui seurantajaksoilla (seurantajakson mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) ja se havaittiin 18:lla TAC-ryhmän potilaalla (3,4 %) ja 5:llä FAC-ryhmän potilaalla (1,0 %).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

TAX316-tutkimuksessa perifeerisen turvotuksen todettiin jatkuvan edelleen 19 potilaalla niistä 119 potilaasta, joilla todettiin perifeerinen turvotus TAC-ryhmässä ja 4 potilaalla niistä 23 potilaasta, joilla todettiin perifeerinen turvotus FAC-ryhmässä.

GEICAM 9805 -tutkimuksessa lymfedeeman todettiin jatkuvan 4 potilaalla 5:stä TAC-ryhmässä ja 1 potilaalla 2:sta FAC-ryhmässä kemoterapiahoidon lopussa eikä se poistunut seurantajakson aikana (seurantajakson mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta). Astenia jatkui seurantajaksoilla (seurantajakson mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) ja se havaittiin 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

TAX316-tutkimuksen 10-vuotisseurannan jälkeen raportoitiin akuuttia leukemiasa 4 potilaalla 744:stä TAC-potilaasta ja 1 potilaalla 736:sta FAC-potilaasta. Myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin 2 potilaalla 744:stä TAC-potilaasta ja 1 potilaalla 736:sta FAC-potilaasta.

GEICAM-tutkimuksessa 10 vuoden seurantajakson jälkeen akuuttia leukemiasa esiintyi yhdellä potilaalla (0,2 %:lla) 532 potilaasta TAC-ryhmässä. Yhtään tapaus 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 Taxespira 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 ravitus	Anoreksia (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %); Pahoinvointi (G3/4: 16 %); Stomatiitti (G3/4: 23,7 %); Oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %); Esofagiitti/dysfagia/nielemiskipu (G3/4: 0,7 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %)	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 Taxespira 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa pään ja kaulan alueen syövän hoidossa Taxespira 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 polyyypit)		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 ravitus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)		

Hermosto	Makuhäiriöt/Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Heitehuimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihasiskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimokierron häiriö (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %); Stomatiitti (G3/4: 4,0 %); Ripuli (G3/4: 2,9 %); Oksentelu (G3/4: 0,6 %)	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudokset	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 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %); Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt/Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen		

	(G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihasiskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %); Stomatiitti (G3/4: 20,7 %); Oksentelu (G3/4: 8,4 %); Ripuli (G3/4: 6,8 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %); Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu (G3/4: 1,2 %); Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudosis	Alopesia (G3/4: 4,0 %); Kutiava ihottuma	Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudosis		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

Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

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

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

Veri ja imukudosis

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

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

Harvoin on raportoitu kouristuskohauksia tai ohimenevää tajuttomuutta dosetakselinannon yhteydessä. Nämä reaktiot esiintyvät joskus lääkevalmisteen infuusion aikana.

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

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

Sydän

Sydäninfarkteista on raportoitu harvoin.

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Munuaiset ja virtsatiet

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

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

Aineenvaihdunta ja ravitus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista 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 luuydinlama, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilaan tulee saada terapeutista G-CSF:ää niin pian kuin mahdollista yliannostuksen toteamisen jälkeen. Muita asiaankuuluvia oireenmukaisia toimenpiteitä on käytettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, 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* hajottavan mikrotubulusverkoston soluissa. Verkostoon 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 tuumorisolulle klonogeenisissä 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

Taxepira, doksorubisiini ja syklofosfamidi -yhdistelmähoito: liitännäishoitona

Potilaat, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX316)

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 kuluessa doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (TAC-ryhmä), tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ää annettiin 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. Sädehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC- ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisseurantatarkastuksessa (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 uusiutuman ilmaantuvuus oli vähentynyt verrattuna FAC-ryhmään (39 % vs. 45 %) eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 6 % ($p = 0,0043$). OS 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-riskisuhdetta 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 pidempi tautivapaa elossaolo ja OS 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 Taxespira-valmisteen 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 Taxespira -valmistetta 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea 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. Taxespira 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 neutropeenian, kuumaisen neutropeenian 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 tamoksifeenia 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 OS oli toissijainen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Keskimmäärisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla TAC-haarassa todettiin tilastollisesti merkitsevästi pitempi elossaoloaika verrattuna FAC-haaraan. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 %:n alenema uusiutumiskissä 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 % 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.

Keskimmäärisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla OS 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 % pienempi verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,91, 95 % CI (0,63–1,32)). Eloon jääneiden osuus oli 93,7 % TAC-ryhmässä ja 91,4 % FAC-ryhmässä 8 vuoden seurannan jälkeen sekä 91,3 % TAC-ryhmässä ja 89 % FAC-ryhmässä 10 vuoden seurannan jälkeen.

Positiivinen hyöty-riskisuhde säilyi ennallaan TAC-hoidon eduksi FAC-hoitoon verrattuna. TAC-hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmät analysoitiin etukäteen määriteltujen 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
Ikäkattegoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05
Ikäkattegoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52–1,01
Hormonaalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0,7	0,45–1,1
Positiivinen	344	0,62	0,4–0,97
Tuumorin koko			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinen gradus			
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 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	FAC	Suhteellinen riski (TAC/FAC)	
Alaryhmät	(n = 539)	(n = 521)	(95 % CI)	p-arvo
Relatiivinen indikaatio kemoterapialle on olemassa ^a				
Ei	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434–1,459)	0,4593
Kyllä	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Taxespira monoterapiana

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

Potilailla, joiden alkylöiva 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 OS-aikaan (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 nesterektion 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 OS (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 syövä kemoterapiaan oli pitänyt kuulua antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkästään dosetakselia 100 mg/m² yhden tunnin infuusiona tai paklitakselia 175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin joka kolmas viikko.

Vaikuttamatta ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteeseen (32 % vs. 25 %, p = 0,10),

dosetakseli pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (24,6 viikkoa vs. 15,6 viikkoa; $p < 0,01$) ja elossaoloajan mediaania (15,3 kuukautta vs. 12,7 kuukautta; $p = 0,03$).

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

Taxespira ja doksorubisiini -yhdistelmähoito

Laaja satunnaistettu faasin III tutkimus, johon osallistui 429 aikaisemmin hoitamattomia, 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 ≥ 20 % (13,1 % vs. 6,1 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen ≥ 30 % (6,2 % vs. 1,1 %). Toksisuuteen kuoli yksi potilas AT-ryhmässä (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ja 4 potilasta AC-ryhmässä (yksi potilaista kuoli septiseen shokkiin ja kolmella oli kuolinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

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

Taxespira ja trastutsumabi -yhdistelmähoito

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

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

²Arvioitu mediaani elossaoloaika

Taxepira ja kapesitabiini -yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoito, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m^2 yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiiniin (1250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m^2 yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko). Elosaoloaika oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä ($p = 0,0126$). Elosaoloajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään); $p = 0,0058$. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä ($p < 0,0001$). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Potilaat, jotka aikaisemmin ovat saaneet syövän kemoterapiaa sädehoitoon yhdistettynä tai ilman sitä
Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs. 7 viikkoa) ja OS olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m^2 dosetakselilla parhaimpaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoito (16 %).

Morfiinialgeetin ($p < 0,01$), ei morfiinikipuläläkkeiden ($p < 0,01$), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden ($p = 0,06$) ja sädehoidon ($p < 0,01$) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m^2 -dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoitossa.

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

Taxepira yhdistelmänä platinayhdisteliden kanssa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, KPS oli $\geq 70 \%$, ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m^2 1 tunnin infusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m^2 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m^2 1 tunnin infusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC $6 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$) 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko, tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m^2 annettuna 6–10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m^2 annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Tilastollinen analyysi
OS (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

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

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

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

Potilailla, jotka saivat dosetakselia joka 3. viikko oli merkittävästi pidempi OS 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 dosetakselihoiton turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin dosetakselin annettuna 3 viikon välein, on mahdollista, että tietyt potilaat voivat hyötyä viikoittaisesta dosetakselihoitosta.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Avoin satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetakselin turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi niiden potilaiden hoidossa, joilla oli mahalaukun metastasoiva adenokarsinooma, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. Yhteensä 445 potilasta, joiden KPS oli > 70 , hoidettiin joko dosetakselilla (T) (75 mg/m^2 päivänä 1) yhdistettynä sisplatiiniin (C) (75 mg/m^2 päivänä 1) ja 5-fluorourasiiliin (F) (750 mg/m^2 päivässä 5 päivän ajan), tai sisplatiinilla (100 mg/m^2 päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1000 mg/m^2 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 OS, 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 (4,86–5,94)	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 log rank -testi

Alaryhmäanalyytit 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 hoitoaarojen 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

toimintakykyysteiden selkeään huononemiseen ($p = 0,0088$).

Pään ja kaulan alueen syöpä

• Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX323)
 Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia 75 mg/m^2 yhdistettynä sisplatiiniin 75 mg/m^2 ja 5-fluorourasiiliin 750 mg/m^2 päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25 \%$ tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 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/m^2 yhdistettynä 5-fluorourasiiliin 1000 mg/m^2 päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25 \%$ tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 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 OS oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Mukautettu 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 tutkimushoitoon [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) Suhteellinen riski	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
	0,72	

(95 % CI)

**p-arvo

(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)

** Log rank -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 ainoastaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. Dosetakseli-ryhmään 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 ($2 \text{ Gy}/\text{vrk}$, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli OS, 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 % ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56–0,90; log rank -testi $p = 0,004$). Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediaani OS (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)
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 myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Taxespira -valmisteen käytöstä kaikkien pidiatristen potilasyhmien rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän hoidossa, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

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 farmakokineettistä 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.

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli

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

Maksan vajaatoiminta

Pienessä potilasmäärässä (n = 23) kliinisen kemian tiedot viittasivat lievistä kohtalaiseen maksan toiminnan heikentymiseen (ALAT, ASAT vähintään 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, mihin liittyi myös 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 lievistä kohtalaiseen asteista nesteretentia eikä tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa, ole saatavilla.

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

Yhdistelmänä käytettäessä dosetakseli ei vaikuta doksorubisiinin puhdistumaan eikä doksorubisinolin (doksorubisiinin metaboliitti) tasoihin plasmassa. Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden antosamanaikaisesti.

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 kromosomiberraatiotestissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* -mikronukleustestissä hiirellä. Kuitenkaan se ei indusoinut mutageenisuutta Ames-testissä tai CHO/HGPRT-geenimutaatiomäärityksessä. Tulokset vastaavat dosetakselin farmakologista vaikutusta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Etanoli (vedetön)
Sitruunahappomonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
24 kuukautta.

Injektiopullon avaamisen jälkeen

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöön ja tulisi käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos injektiopulloa ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteiden säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta valmiiksi saattaminen/laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa ja lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteiden 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 infuusiokaikaa laskimoon).

Tämän lisäksi infuusioliuoksen fysikaaliseksi ja kemialliseksi säilyvyydeksi on osoitettu PVC:tä sisältämättömään infuusiopussiin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen tai 5 % glukoosi-infuusioliuokseen laimennettuna tai lasipulloon 5 % glukoosi-infuusioliuokseen laimennettuna enintään 48 tuntia 2–8 °C:ssa säilytettynä ja enintään 6 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on klooributyylikumitulppa, alumiinisinetti ja muovinen repäisyuojus.

20 mg/1 ml sisältää 1 ml:n konsentraattia.

80 mg/4 ml sisältää 4 ml konsentraattia.

120 mg/6 ml sisältää 6 ml konsentraattia.

Pakkauskoko:

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen

Infuusioliuoksen valmistaminen)

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkevalmisteita, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkevalmisteen kanssa (Taxespira 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, jossa on vain 1 injektiopullo).

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkevalmisteita, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkevalmisteen kanssa (Taxespira 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, jossa on vain 1 injektiopullo).

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkevalmisteita, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkevalmisteen kanssa (Taxespira 120 mg/6 ml -infuusiokonsentraatti, jossa on vain 1 injektiopullo).

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

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen ja tarkoitettu käytettäväksi välittömästi.

Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän koteleita Taxespira -infuusiokonsentraattia, liuosta varten olla huoneenlämmössä (alle 25 °C) viisi minuuttia ennen käyttöönottoa.

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

Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ja 120 mg/6 ml injektiopulloissa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

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

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

Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heilutteleamalla 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 dosetakseli-infuusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Sakkaa sisältävät liuokset on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 28 elokuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<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 TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Iso-Britannia

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Alankomaat

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty 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)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Taxespira 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 1 ml konsentraattia sisältää dosetakselitrihydraattia määrän, joka vastaa 20 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli, sitruunahappomonohydraatti. Katso lisätietoja
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Kertakäyttöön tarkoitettu injektiopullo.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1017/001 20 mg/1 ml injektiopullo x 1 injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Taxespira 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 1 ml konsentraattia sisältää dosetakselitrihydraattia määrän, joka vastaa 20 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli, sitruunahappomonohydraatti. Katso lisätietoja
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Kertakäyttöön tarkoitettu injektiopullo.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1017/002 80 mg/4 ml injektiopullo x 1 injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Taxespira 120 mg/6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 1 ml konsentraattia sisältää dosetakselitrihydraattia määrän, joka vastaa 20 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli, sitruunahappomonohydraatti. Katso lisätietoja
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Kertakäyttöön tarkoitettu injektiopullo.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1017/003 120 mg/6 ml injektiopullo x 1 injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektionipullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Taxespira 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg/1 ml

(20 mg/ml)

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Taxespira 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mg/4 ml

(20 mg/ml)

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Taxespira 120 mg/6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
dosetakseli
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 mg/6 ml

(20 mg/ml)

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Taxespira 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Taxespira 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Taxespira 120 mg/6 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, 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 Taxespira on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Taxespira -valmistetta
3. Miten Taxespira -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Taxespira -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Taxespira on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen nimi on Taxespira. Sen vaikuttava aine on dosetakseli. Dosetakseli uutetaan marjakuusen neulasista. Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

Lääkärisi on määrännyt Taxespira -valmistetta rintasyövän, tietyntyyppisen keuhkasyövän (ei-pienisoluisen keuhkasyövän), eturauhassyövän, mahasyövän tai pään ja kaulan alueen syövän hoitoon:

- Edenneen rintasyövän hoidossa Taxespira voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiin, trastutsuin tai kapesitabiinin kanssa.
- Varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa Taxespira voidaan antaa yhdessä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa.
- Keuhkasyövän hoidossa Taxespira voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- Eturauhassyövän hoidossa Taxespira annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa.
- Etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa Taxespira annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.
- Pään ja kaulan alueen syövässä Taxespira annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

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

Sinulle ei saa antaa Taxespira -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai jollekin Taxespira -valmisteen muulle aineelle.
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen.

- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista Taxespira -hoitoa sinulta tullaan ottamaan verikoe, jotta varmistuttaisiin siitä, että sinulla on Taxespira -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, jos sinulla on näköhäiriötä. Jos sinulla on näköhäiriöitä, erityisesti näön hämärtymistä, silmäsi ja näkösi on tutkittava välittömästi.

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

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

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

Taxespira sisältää alkoholia. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on alkoholiriippuvuus tai maksan vajaatoiminta. Katso myös alla oleva kohta ” Taxespira sisältää etanolia (alkoholia)”.

Muut lääkevalmisteet ja Taxespira

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

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden aikana.

Taxespira -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 Taxespira voi olla haitallista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi Taxespira -hoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Sinä et saa imettää Taxespira -hoidon aikana.

Jos olet mies ja saat Taxespira -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 fertiliteettiä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkkeen vaikutuksesta kykyyn käyttää koneita tai ajaa autoa ei ole tehty tutkimuksia.

Taxespira sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enimmillään 0,395 g (0,5 ml) per ml, mikä vastaa 10 ml olutta tai 4 ml viiniä 1 ml:n injektio-pulloa kohti, 40 ml olutta tai 17 ml viiniä 4 ml:n injektio-pulloa kohti tai 60 ml olutta tai 25 ml viiniä 6 ml:n injektio-pulloa kohti.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

3. Miten Taxespira -valmistetta käytetään

Taxespira -valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

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

Annostus ja antotapa

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

Annostiheys

Tavallisesti Taxespira -infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkäri voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit Taxespira -hoitoon. Kerro lääkäriillesi 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.

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

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

Taxespira -valmisteen haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun Taxespira -valmistetta annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Infuusion aikana saattaa ilmetä 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.

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

Taxespira -infuusioiden 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 (tärkeitä veren hyytymisen kannalta) määrän vähenemistä
- kuume: jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä
- kipua nivelissä ja lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästymisen
- nuha, nenän ja nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavautumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtöä (useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu)
- kämmien ja jalkapohjien punoitusta ja turvotusta, mikä saattaa aiheuttaa ihon kuoriutumista (tätä voi esiintyä myös käsivarsissa, kasvoissa tai keholla)
- kynsien 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.

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

- suun sienitulehdus
- nestehukka
- heitehuimaus
- kuulon heikkeneminen
- verenpaineen laskua, epäsäännöllisyyttä sydämen rytmisissä (pulsseissa)
- sydämen vajaatoiminta
- esofagiitti (ruokatorvitulehdus)
- suun kuivuminen
- vaikea tai kivulias nieleminen
- verenvuoto
- maksaentsyymien arvojen kohoaminen (sitien seurantaan tarvitaan säännöllisiä verikokeita).

Melko harvinainen (yli yhdellä 1 000 potilasta kohti mutta alle yhdellä 100 potilasta kohti):

- pyörtyminen
- pistoskohdassa ihoreaktiot, flebiitti (verisuonitulehdus) tai turvotusta
- paksu- tai ohutsuolen tulehdus, suolen perforaatio
- veritulpat.

Yleisyys tuntematon:

- 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 hengenahdistusta)
- näön hämärtyminen johtuen silmän verkkokalvon turvotuksesta (rakkulainen makulaturvotus)
- veren natriumpitoisuuden pieneneminen.

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. Taxespira -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on merkitty koteloon ja injektiopullon etikettiin EXP-sanan 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 valmiiksi saattaminen/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 säilyvyys on osoitettu PVC:tä sisältämättömissä 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.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojat luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Taxespira sisältää

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

20 mg/1 ml

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

80 mg/4 ml

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

120 mg/6 ml

Yksi 6 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 120 mg dosetakselia.

- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, etanoli (vedetön) ja sitruunahappomonohydraatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Taxespira infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on vaaleankeltainen tai ruskehtavankeltainen liuos, joka on saatavana lasisessa injektiopullossa.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon, jossa on 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml tai 120 mg/6 ml konsentraattia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

**BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV /
MT / PL / RO / SI / SK / UK**

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE

Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.
Tel: + 34 914847100

FR

Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

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

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE TAXESPIRA INFUUSIOKONSENTRAATILLE, LIUOSTA VARTEN

On tärkeää, että luet koko tämän valmistusohjeen ennen Taxespira -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 Taxespira -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 lääkevalmisteita, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkevalmisteen kanssa (Taxespira 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, jossa on vain 1 injektiopullo).

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

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkevalmisteita, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkevalmisteen kanssa (Taxespira 120 mg/6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, jossa on vain 1 injektiopullo).

Taxespira-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 Taxespira -infuusiokonsentraattia. Jos tarvittava annos on esimerkiksi 140 mg dosetakselia, Taxespira 20 mg/1 ml -infuusiokonsentraattia tarvitaan 7 ml.
- Vedä aseptisesti tarvittava määrä infuusiokonsentraattia kalibroidulla injektioruiskulla, jossa on 21G:n neula.

Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ja 120 mg/6 ml injektiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

- Injisoi tarvittava annos (mg) yhdellä injektioilla (kertainjektio) 250 ml:n PVC:tä sisältämättömään infuusiopussiin, jossa on joko 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 9 mg/ml

(0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä, tai lasipulloon, jossa on 5 % glukoosi-infusionestettä. Jos tarvittava dosetakseliannos on suurempi kuin 190 mg, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.

- Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiiksi saattaminen/laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa ja infuusioliuos tulisi käyttää välittömästi. Jos infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteiden 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 infusioaika laskimoon). Tämän lisäksi ohjeiden mukaan valmistetun infuusioliuoksen fysikaalinen ja kemiallinen stabiilius on osoitettu PVC:tä sisältämättömissä infuusiopusseissa tai -pulloissa 48 tuntiin saakka, kun infuusioliuos säilytetään 2–8 °C:ssa, ja 6 tuntiin saakka, kun infuusioliuos säilytetään alle 25 °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 silmämääräisesti ennen käyttöä. Sakkaa sisältävät liuokset on hävitettävä.

Hävittäminen

Kaikki laimentamiseen ja lääkkeen antamiseen liittyvät materiaalit tulee hävittää standardeilla toimenpiteillä. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.